

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

2-Pyridon-katalysierte Esteraminolyse

von
Harald Steininger
aus
Priem am Chiemsee

2005

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinn von §13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung von 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. H. Zipse betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

München, den 10.1.2005

A handwritten signature in dark ink, reading "Harald Steininger". The script is cursive and somewhat stylized, with the first name "Harald" and the last name "Steininger" clearly distinguishable.

(Harald Steininger)

Dissertation eingereicht am

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hendrik Zipse
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Herbert Mayr

Tag der mündlichen Prüfung: 10.2.2005

Diese Dissertation entstand unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Zipse im Department für Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Zeit von November 1999 bis Dezember 2004.

Resi und Richard

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. Zipse danke ich für die Chance, dieses interessante Thema zu bearbeiten, für seine Geduld und für die Freiheit, die er mir gelassen hat. Weiterhin gilt mein Dank meinen Kollegen im Arbeitskreis, insbesondere Christian Fischer, ohne dessen Ratschläge, Einfälle und tatkräftige Hilfe diese Arbeit nicht entstanden wäre. Seine organisierte Arbeitsweise und die kollegiale Arbeitsatmosphäre machten selbst schwierige Zeiten überlebbar. Frau Anna-Katharina Probst gilt ein besonderes Lob sowohl für ihre Hilfe bei der alltäglichen Laborarbeit als auch die Sorge um unser leibliches Wohl. Unseren beiden Postdocs David Smith und Tamara Perchyonok danke ich für die zahlreichen Diskussionen und die Einblicke in quantenchemische Verfahren. To practice my english although with a slight australian accent benefits me a lot. Danken möchte ich auch unserem Systemadministrator Christoph Kressierer, unter dessen Anleitung ich die Administration der Computer in Angriff genommen habe. Meinen Kollegen im Arbeitskreis L. Wang, M. Moor, M. Bootz, Y. Wang, M. Sailer, H. Klisa, B. Neumann, P. Rodriguez, K. Nakata, und I. Held danke ich für die gute Zusammenarbeit, ebenso meinem Forschungspraktikanten Konstantin Beyer, der die Synthese des chiralen Katalysators mit durchgeführt hat. Mein Dank gilt außerdem den Mitgliedern der Arbeitskreise Heuschmann und Pfaendler, die bei Fragen immer zur Stelle waren. Besonders danke ich Herrn Manfred Heuschmann für die guten Gespräche und Ratschläge und Doris Brandl, Jörg Friedrich und Ulla Hülsmann für ihre Unterstützung.

David Stephenson danke ich für die hervorragenden NMR-Spektren und die Hilfe beim Umgang mit VNMR. Ebenso gilt mein Dank C. Dubler (NMR), H. Huber (IR,UV), I. Brück (IR,UV), H. Schulz (EA), A. Käser (EA), W. Spahl (MS) und K. Polborn (Röntgen).

Meinen Freunden möchte ich danken, die mir gezeigt haben, dass es auch noch ein Leben außerhalb der Chemie geben muss. Die größte Hilfe in den letzten 5 Jahren war für mich meine Freundin Hanna Röbller. Für das Korrekturlesen meiner Arbeit möchte ich Hanna Röbller, Christian Fischer und Irmgard Röbller danken.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Allgemeines	2
1.2 Aufgabenstellung	3
2. Esteraminolyse	4
2.1 Theoretische Untersuchungen zum Mechanismus der Esteraminolyse	4
2.1.1 Untersuchungen am Beispiel von Methylamin und Essigsäuremethylester	4
2.1.2 Literatur zur Esteraminolyse	5
2.2 Theoretische Untersuchungen der Esteraminolyse katalysiert durch 2-Pyridone	6
2.2.1 Übergangszustand der 2-Pyridon-katalysierten Esteraminolyse	6
2.2.2 Literatur zur katalysierten Esteraminolyse	7
2.3 Kinetische Untersuchungen	8
2.3.1 Kinetische Modelle	8
2.3.2 Unkatalysierte Reaktion	8
2.3.3 Katalysierte Reaktion	9
2.3.4 Gesamtreaktion	9
2.4 Nichtlineare Abhängigkeit von der Katalysatorkonzentration	9
2.4.1 Dimerisierung	10
2.4.2 Vorgelagertes Gleichgewicht	12
2.4.3 Grenzwertbetrachtung für das vorgelagerte Gleichgewicht	15
3 Lösliche Katalysatoren für die Esteraminolyse	16
3.1 Esteraminolyse	16
3.1.1 Kinetische Grundlagen	16
3.1.2 Kinetische Messungen	16
3.1.3 Erfassung von Messwerten	17
3.1.4 Auswertung der Messwerte	20
3.1.5 Abhängigkeit von der Aminkonzentration	22
3.1.6 Abhängigkeit von der Esterkonzentration	25
3.2 6-Alkyl-2-pyridone als Katalysator	27
3.2.1 Pyridone als Katalysator	27

3.2.2 Synthese löslicher 2-Pyridone.....	27
3.3 Kinetische Messungen mit löslichen 2-Pyridonen.....	31
3.3.1 Esteraminolyse katalysiert durch 2-Pyridone 10	31
3.3.2 Auswertung unter der Annahme von Dimerisierung.....	31
3.3.3 Auswertung unter der Annahme eines vorgelagerten Gleichgewichts.....	33
3.3.4 Ergebnisbetrachtung.....	34

4 Kinetische Studien zur Kupplung von

Aminosäurederivaten	35
4.1 Kupplung zum <i>N</i> -Boc-glycyl-glycinethylester (14)	35
4.1.1 <i>p</i> -Nitrophenylester von Aminosäuren als Esterkomponente.....	35
4.1.2 Synthese der Edukte.....	36
4.1.3 Vorversuche zur Einordnung der Reaktivitäten.....	36
4.1.4 Katalysierte Reaktion.....	38
4.2 Kinetik zur Synthese von <i>N</i> -Boc-glycyl-glycinethylester (14)	41
4.2.1 Phenylester als Esterkomponente.....	41
4.2.2 Synthese des Eduktes 16 und des Produktes 14	41
4.2.3 Unkatalysierte Reaktion.....	42
4.2.4 Katalysierte Reaktion.....	45
4.2.5 Synthese der Edukte.....	47
4.2.6 Kinetik.....	47
4.2.7 Ergebnisbetrachtung.....	49

5 Chirale Katalysatoren für die Esteraminolyse.....

5.1 Chirales 2-Pyridon als Katalysator	50
5.1.1 Syntheseplanung.....	50
5.1.2 Synthese.....	52
5.1.3 Bestimmung der Aktivität des chiralen Pyridons R-38	55
5.2 Chirales 2-Pyridon R-38 als Katalysator	56
5.2.1 Kinetik mit chiralen Substraten.....	56
5.2.2 Substrate für die stereoselektive Katalyse	57
5.2.3 Planung und Durchführung der Kinetik	57

6 Röntgenstrukturdaten	59
6.1 Einführung	59
6.2 Röntgenstrukturdaten	60
6.2.1 2-Pyridon (1)	60
6.2.2 6-Ethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (7)	61
6.2.3 6-(1-Methylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (9)	62
6.2.4 6-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (10)	63
6.3 Diskussion der Ergebnisse	64
6.4 Verbindungen 6 , 39 , 40 , und 41	65
 7 Quantenchemische Rechnungen	 66
7.1 Tautomerisierung von 2-Pyridon (1a) und 2-Hydroxypyridin (1b)	66
7.1.1 Experimentelle Bestimmung der Gleichgewichtslage	66
7.1.2 Theoretische Betrachtung der Tautomerisierung	67
7.1.3 Literatur zur theoretischen Betrachtung der Tautomerisierung	71
7.1.4 Schlussfolgerungen aus den Literaturergebnissen	72
7.2 Tautomerisierung von substituierten Pyridonen	73
7.2.1 Theoretische Betrachtung der Tautomerisierung von 6-Methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (6)	73
7.2.2 Theoretische Betrachtung der Tautomerisierung von 2,5,6,7-Tetrahydro-2-oxo-1 <i>H</i> -pyridin-3-carbonitril (39)	74
7.3 Dimerisierung von 2-Pyridon (1a) und 2-Hydroxypyridin (1b)	77
7.3.1 Experimentelle Bestimmung der Dimerisierungskonstante	78
7.3.2 Theoretische Betrachtung der Dimerisierung von 2-Hydroxypyridin (1b) und 2-Pyridon (1a)	80
7.3.3 Ergebnisbetrachtung	84
7.3.4 Pyridondimer als Modellsystem für DNA-Basenpaare	85
7.4 Dimerisierung von substituierten Pyridonen (1b)	86
7.4.1 Theoretische Betrachtung der Dimerisierung von 6-Methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (6)	86
7.4.2 Theoretische Betrachtung der Dimerisierung von	

2,5,6,7-Tetrahydro-2-oxo-1 <i>H</i> -pyridin-3-carbonitril (39)	88
8 Zusammenfassung und Ausblick	90
8.1 Zusammenfassung.....	90
8.2 Ausblick.....	93
9 Experimenteller Teil	94
9.1 Allgemeines.....	94
9.2 Synthese von alkylsubstituierten 2-Pyridonen.....	95
9.2.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 3-Cyano-2-Pyridonen.....	95
9.2.2 6-Ethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (7) und 5,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (8)	96
9.2.3 6-(1-Methylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (9)	97
9.2.4 6-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (10)	99
9.2.5 6-Heptyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (11)	100
9.2.6 Analytische Daten zu 2-Pyridon (1).....	102
9.3 Chiraler Katalysator.....	103
9.3.1 2-Phenylbutannitril (31).....	103
9.3.2 2-Methyl-2-phenylbutannitril (32)	104
9.3.3 2-Methyl-2-phenylbutansäure (33)	105
9.3.4 Racematspaltung von (R ₂)-2-Methyl-2-phenylbutansäure (R-33)	106
9.3.5 (2R)-2-Methyl-2-phenylbutansäurechlorid (R-34)	107
9.3.6 ((2R)-2-Methyl-2-phenylbutansäure)-(2S)-2-phenylethylamid (R,S-35).....	108
9.3.7 (3R)-3-Methyl-3-phenylpentan-2-on (R-36)	109
9.3.8 6-((1R)-2-Methyl-2-phenylpropyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin- 3-carbonitril (R-38)	111
9.4 Synthese von Aminosäureethylester	113
9.4.1 Glycinethylester (12)	113
9.4.2 D/L-Valinethylester (20)	114
9.5 Synthese von N-Boc geschützten Dipeptiden.....	115
9.5.1 Allgemeine Vorschrift.....	115
9.5.2 N-Boc-glycyl-glycinethylester (14).....	115
9.5.3 N-Boc-D-phenylalaninyl-glycinethylester (24)	117
9.5.4 N-Boc-glycyl-D-phenylalaninethylester (23)	117

9.5.5 <i>N</i> -Boc-D-phenylalaninyl-D-phenylalaninethylester (25)	119
10 Anhang	121
10.1 VNMR Auswertungs-Macros 3.1.4.....	121
10.2 Kinetische Messwerte zu Kapitel 3.3.2 und 3.3.3.....	122
10.3 Esteraminolyse 2-Pyridone (1).....	123
10.4 Esteraminolyse 6-Ethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (7)	124
10.5 Esteraminolyse mit 6-(1-Methylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin- 3-carbonitril (9).....	125
10.6 Strukturdaten auf B3LYP/6-31G(d) Niveau	126
10.7 Berechneten Energien für 2-Pyridone 1 , 6 und 39 und der zugehörigen Dimere	133
10.8 Abkürzungsverzeichnis.....	136
11 Literaturverzeichnis	138

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Knüpfung von Peptidbindungen ist in der Natur beim Aufbau von Proteinen eine häufige Reaktion. Mit ebenso großer Präzision verläuft beim Verdauungsprozess die Rückspaltung in einzelne Aminosäuren. Es gibt zahlreiche Ansätze, die Effektivität und die Selektivität der Enzyme, die diesen Auf- und Abbau leisten, zu erreichen. Bisher wird bei der Synthese von Peptiden auf die Biotechnologie zurückgegriffen, weil die enzymatische Synthese durch Mikroorganismen weit effektiver ist als zum Beispiel die Festphasensynthese. Auf diesem Weg ist jedoch nicht jedes beliebige Polyamid zugänglich. Kurzkettige Peptide werden von Mikroorganismen verstoffwechselt und nicht in den Peptidstrang eingebaut. Auch für den Einbau nichtnatürlicher Aminosäuren fällt die Biotechnologie als mögliche Syntheseroute weg. In diesen Fällen bedient man sich der Festphasensynthese oder verschiedener Kupplungsreaktionen. Hierbei ist jedoch wichtig, dass die Kupplung einen fast 100% Umsatz aufweist. Beträgt die Ausbeute pro Schritt nur 93%, liegt die Gesamtausbeute einer 10 stufigen Synthese nur noch bei 50%. Aus diesem Grund wäre ein künstliches Enzym, das die Verknüpfung effektiv katalysiert, ein bedeutender Schritt in der Peptidsynthese. Für die Kupplung zu einem Amid ist eine Carbonsäure zu unreaktiv. Deswegen werden für diese Reaktion reaktivere Carbonsäurederivate verwendet. Carbonsäure-fluoride, -chloride und -anhydride sind sehr reaktiv, aber auch hydrolyseempfindlich. Aus diesem Grund werden häufiger Carbonsäureester verwendet. Die Alkohole der Carbonsäureester werden so gewählt, dass sie gute Abgangsgruppen sind. Hierzu eignen sich vor allem Phenole mit elektronenziehenden Substituenten wie Chlor- oder Nitrogruppen. Durch die einfache Synthese der Ester ist die Esteraminolyse eine gute Alternative zu den anderen Kupplungsreaktionen. Maßgeblich für eine effektive Knüpfung von Peptidbindungen durch Aminolyse ist ein umfangreicher Einblick in den Reaktionsmechanismus der katalysierten Amidbildung. Informationen über die Reaktionsordnung erhält man durch kinetische Beobachtungen, die Rückschlüsse auf den Reaktionsmechanismus ermöglichen.

Auch quantenchemische Rechnungen liefern sehr genaue Einblicke in Reaktionsmechanismen. Die Struktur eines Übergangszustandes lässt sich nur sehr schwer aus kinetischen Messungen oder mit spektroskopischen Verfahren bestimmen. Dagegen erhält man aus quantenchemischen Rechnungen Voraussagen, die gut mit experimentellen Daten übereinstimmen. Für die Behandlung einfacher Mechanismen ist die Rechenleistung handelsüblichen PCs ausreichend. Quantenchemische Rechnungen bringen aber auch Risiken

mit sich. Falsche Annahmen zu Beginn der Rechnungen führen unweigerlich zu falschen Ergebnissen, was sich jedoch nur durch kritisches Überprüfen der Annahmen und erneute Rechnungen herausstellt. Die Berechnungen werden umso aufwendiger je größer die Moleküle sind, und je mehr Lösemiteleinflüsse und Ladungstrennung berücksichtigt werden. Die Untermauerung der berechneten Werte durch experimentelle Daten ist eine wichtige Voraussetzung, um falsche Grundannahmen frühzeitig aufzudecken. Es gibt nun drei grundlegend unterschiedliche Methoden, diese Rechnungen durchzuführen: semiempirische-, *ab initio*- und Dichtefunktional-Verfahren. Semiempirische Verfahren wie MNDO und AM1 bauen auf experimentellen Daten von Modellverbindungen auf. Durch diese Grundlagen ist der Rechenaufwand deutlich geringer als bei anderen Verfahren. Dieses Verfahren liefert nur brauchbare Ergebnisse, solange der Unterschied zwischen den Modellverbindungen und den berechneten Verbindungen nicht zu groß ist. *Ab initio* Verfahren wie HF gehen ohne vorgegebene Parameter an die Rechnungen heran. Sie basieren auf der Born-Oppenheimer-Näherung, bei der die Bewegung der Elektronen von der der Kerne separiert wird. Die Hartree-Fock-Wellenfunktionen werden aus Slater-Determinanten gebildet, die die Ausgangspunkte für die Rechnungen sind. Der Rechenaufwand liegt deutlich höher als bei semiempirischen Verfahren. Die Dichtefunktionaltheorie, auf der die Methode B3LYP basiert, führt die Eigenschaften der Moleküle auf die Elektronendichteverteilung zurück. Es wird versucht, die Elektronendichte durch die Überlagerung vieler Wellenfunktionen genau zu beschreiben. Der Rechenaufwand ist deutlich geringer als bei den *ab initio* Verfahren. Dieser Vorteil macht es möglich, auch große Moleküle zu berechnen.

1.2 Aufgabenstellung

Die katalysierte Esteraminolyse soll am Beispiel einfacher Modellverbindungen untersucht werden. Kinetische Messungen sollen einen Einblick in die Reaktionsordnung geben und überprüfen, ob die kinetischen Daten mit dem vermuteten Mechanismus in Einklang stehen. Weiterhin soll überprüft werden, ob die katalysierte Esteraminolyse sich auch beim Aufbau von Peptiden anwenden lässt. Der Einfluss eines chiralen 2-Pyridons auf die Esteraminolyse verschiedener Aminosäurederivate soll eine mögliche Anwendung von 2-Pyridonen in der Synthese chiraler Peptide aufzeigen. Die katalytisch aktiven 2-Pyridone sollten überdies noch mit quantenchemischen Verfahren untersucht werden. Hierbei sollte besonders der Lage des Tautomerengleichgewichts und der möglichen Selbstaggregation der 2-Pyridone ein besonderes Augenmerk gelten.

2 Esteraminolyse

Die Bedeutung der Peptidbindung in der Natur weckt in der Chemie ein großes Interesse an den strukturellen Merkmalen und an der Möglichkeit mit sich, diese Bindung selektiv zu knüpfen und wieder zu brechen. Als besonders milde Synthese für Peptidbindungen hat sich die Esteraminolyse gezeigt. Diese Reaktion wurde sowohl in Wasser^[1-3] als auch in organischen Lösemitteln^[4-9] untersucht. Der Einsatz von Katalysatoren ermöglicht eine selektive Peptidsynthese.

2.1 Theoretische Untersuchungen zum Mechanismus der Esteraminolyse

2.1.1 Untersuchungen am Beispiel von Methylamin und Essigsäuremethylester

Von *H. Zipse* und *L. Wang* wurden umfangreiche theoretische Untersuchungen zur Esteraminolyse durchgeführt.^[10,11] Dabei wurden vereinfachte Modelle^[12-13] benutzt, um die Rechnungen in einer annehmbaren Zeit erledigen zu können. Da die Aminolyse von Essigsäuremethylester und Essigsäurephenylester mit Methylamin für die Synthese und für kinetische Untersuchungen bei Raumtemperatur zu langsam verläuft, ist diese Reaktion nur für theoretische Berechnungen geeignet. Die Berechnungen liefern mehrere mögliche Reaktionswege, wobei sich der in Abbildung 2.1 dargestellte Reaktionspfad als energetisch am günstigsten erwies.

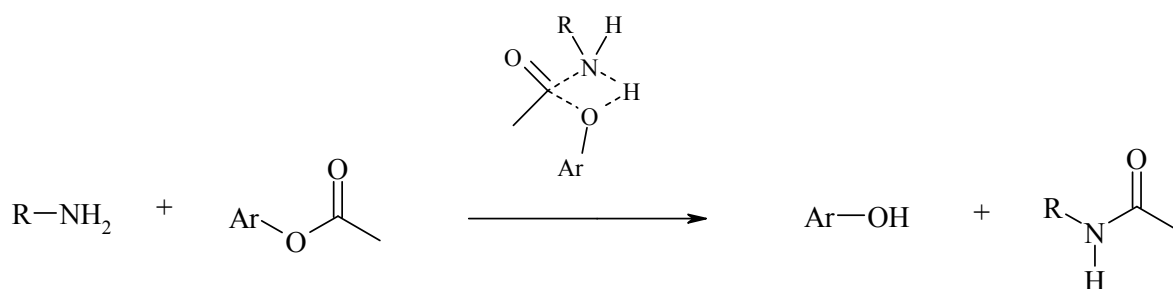


Abbildung 2.1: Viergliedriger Übergangszustand der Esteraminolyse.^[10,14,15]

Hierbei wird gleichzeitig die Bindung zwischen dem Carbonylkohlenstoff und dem Amin geknüpft, während die Esterbindung gebrochen wird. Die Übertragung des Protons erfolgt direkt vom Amin auf den entstehenden Alkohol.

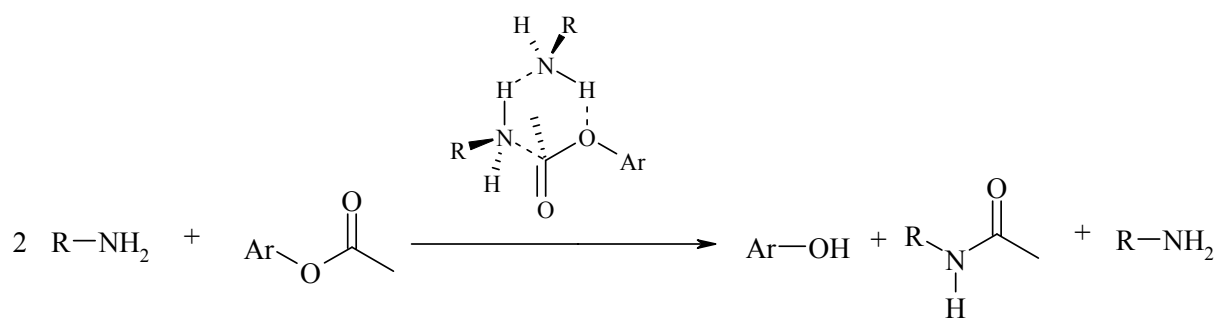


Abbildung 2.2: Sechsgliedriger Übergangszustand der Esteraminolyse.^[10,11]

Bei späteren Untersuchungen wurde ein Übergangszustand gefunden, der energetisch deutlich tiefer liegt als der von Abbildung 2.1. Der Unterschied liegt in der Protonenübertragung, die bei dem in Abbildung 2.2 dargestellten Mechanismus von einem weiteren Aminmolekül übernommen wird. Die größere Stabilität ist vor allem auf die günstigeren Winkel der Wasserstoffbrückenbindungen im sechsgliedrigen Übergangszustand zurückzuführen. Der günstigste Winkel am Wasserstoff wäre 180° , im ersten Übergangszustand liegt der Winkel eher bei 90° , im zweiten Fall eher bei 120° .

2.1.2 Literatur zur Esteraminolyse

Schon *J. Watson* nahm bei seinen Aminolysereaktionen die Strukturen aus Abbildung 2.1 und 2.2 als mögliche Übergangszustände an.^[16] Von *T. Oie* wurden zahlreiche Rechnungen publiziert. Die verwendeten Methoden und Basissätze waren für heutige Verhältnisse bescheiden, jedoch wurde auch von ihm das Auftreten einer konzertierten Reaktion, wie in Abbildung 2.1 und 2.2, bestätigt.^[17] Neuere Rechnungen zeigen, dass ein stufenweiser Mechanismus bei der Aminolyse von Methylformiat mit Ammoniak etwas günstiger ist, wobei aber ebenso ein Ammoniakmolekül die Protonenübertragung übernimmt.^[18-20] Sowohl für säure- als auch für basenkatalysierte Reaktionen wurden ähnliche Reaktionsverläufe gefunden.^[21,22] Auch *F. N. Menger* untersuchte den Reaktionsmechanismus der Esteraminolyse. Der nach kinetischen Untersuchungen vorgeschlagene Reaktionsweg lässt sich mit Hilfe der Rechnungen bestätigen.^[23] Zahlreiche neuere Studien zur Aminolyse von Oxo- und Thiocarbonsäureestern sowie Sulfamatestern beschäftigen sich mit den möglichen Reaktionspfaden.^[24-30] Es wurden auch Hinweise auf die katalytische Aktivität von Wasser anstelle desamins als Protonenüberträger gefunden. Jedoch ergibt sich aus diesen Arbeiten, dass die konzertierte Bildung des Amids ohne Wasser bevorzugt abläuft. Daneben behandelt die Studie auch einen stufenweisen Mechanismus, der durch Vermittlung eines Wassermoleküls leicht begünstigt wird.^[19] Auch die für biologische Fragen wichtige

katalytische Aktivität von Nukleinsäuren in der Esteraminolyse (z. B. Adenin) wurde mit theoretischen Methoden untersucht.^[31]

2.2 Theoretische Untersuchungen der Esteraminolyse katalysiert durch 2-Pyridone

2.2.1 Übergangszustand der 2-Pyridon-katalysierten Esteraminolyse

Gesucht wird nach einem Katalysator, der die Protonenübertragung vom Amin auf den Alkohol effektiver bewerkstelligt als ein Aminmolekül. Am geeignetsten dafür erscheinen Moleküle, die sowohl Protonenakzeptoren als auch Protonendonoren in einem geeigneten Abstand beinhalten. Abbildung 2.3 zeigt, dass 2-Pyridon (**1**) genau diese Kriterien erfüllt.

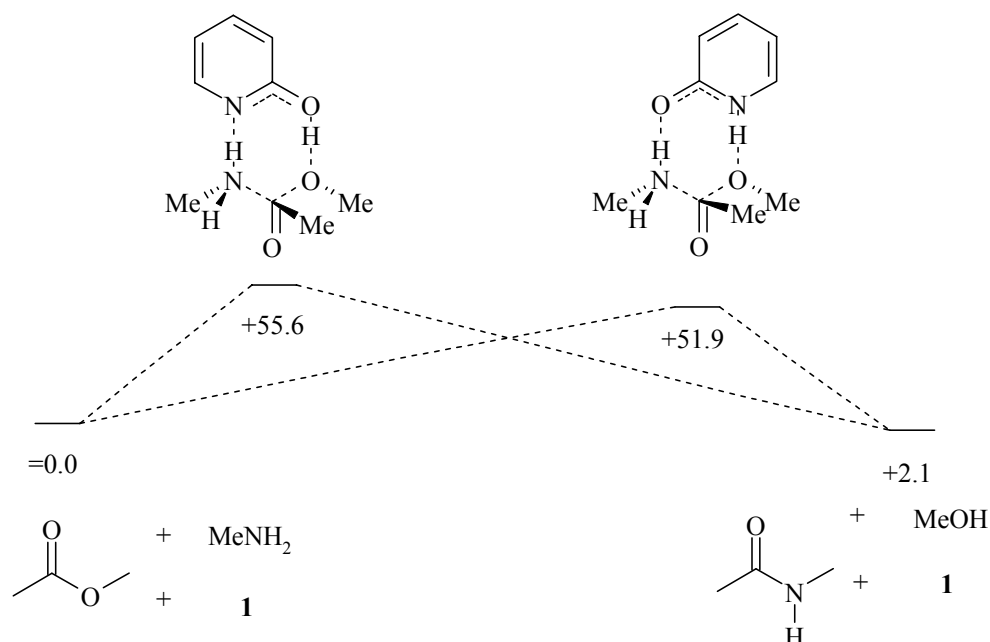


Abbildung 2.3: Pyridon **1** katalysierte Reaktion von Methylacetat mit Methylamin. Relative Energien in KJ/mol wurden auf B3LYP/6-31G**//HF/6-31G** + Δ ZPE Level berechnet.^[10,11]

Die gleichzeitige Mitwirkung von zwei funktionellen Gruppen eines Moleküls an der Katalyse wird als bifunktionelle Katalyse bezeichnet. Für die Katalyse der Mutarotation von Zuckern wurden 2-Pyridone erstmals eingesetzt.^[1,32,33] *P. Rony*^[1] und später *W. P. Jencks*^[2] beschäftigten sich mit dem Einsatz von Pyridonen in der Esteraminolyse, ohne jedoch die Anwendbarkeit dieser Reaktion für die Peptidsynthese zu untersuchen. In der oben beschriebenen Reaktion kommt es zu einer Wasserstoffwanderung und die jeweiligen Tautomere werden ineinander überführt. Die beiden fast gleich stabilen Tautomere 2-Pyridon (**1a**) und 2-Hydroxypyridin (**1b**) erlauben eine einfache und deutlich effektivere Übertragung von Protonen als dies durch Amine bewerkstelligt wird. Die Winkel der Wasserstoffbrücken

liegen nahe dem Idealwert von 180°. Beide Gründe machen die Pyridone zu idealen Katalysatoren für die Reaktion.

2.2.2 Literatur zur katalysierten Esteraminolyse

In den 60iger und 70iger Jahren wurden umfangreiche Untersuchungen zur Esteraminolyse angestellt, wobei vor allem aliphatische Amine mit Nitro- und Chlorphenolestern der Essigsäure in Wasser^[1,2] oder polaren bzw. unpolaren organischen Lösemitteln^[4-9] umgesetzt wurden. Als Katalysatoren kamen Säuren, Basen,^[34] sauerstoffhaltige Heterocyclen^[35-37] oder 2-Pyridon^[38,39] zum Einsatz. Imidazole wurden auch als Katalysatoren für die Esteraminolyse verwendet, wobei nur eine geringe Beschleunigung oder sogar eine Hemmung der Reaktion beobachtet wurde.^[40,41] Durch mit zwei Imidazolen substituierte Cyclodextrine konnte die Hydrolyse von *p*-Nitrophenylacetat und N-Boc-Alanin-*p*-nitrophenylester deutlich beschleunigt werden. Das Verhältnis von k_{kat}/k_{unkat} konnte bis auf einen Wert von 2950 gesteigert werden. Auch in diesem Fall wurde bifunktionelle Katalyse angenommen.^[42] Es gab sogar den Versuch, aktivierte Ester für die Synthese einfacher Peptide zu verwenden. *M. Bodansky* arbeitet unter anderem mit aktivierten Estern für die Festphasen-Peptidsynthese.^[43,44] Von mehreren Arbeitsgruppen wurden umfangreiche Untersuchungen angefertigt, die sich mit der Synthese von Dipeptiden durch Esteraminolyse beschäftigten. Für diese Reaktion wurden unter anderem auch 2-Pyridone als Katalysator verwendet. Die von *N. Nakamizo*^[45-47] durchgeführte Reaktion von Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin-*p*-nitrophenylester mit Glycin-*t*-butylester zeigt die katalytische Aktivität von 2-Pyridon und verschiedenen Carbonsäuren. Die Aktivität von Carbonsäuren lässt sich anhand des bekannten Mechanismus für säure- oder basenkatalysierte Reaktionen erklären. 2-Pyridon (**1**) weist eine erstaunlich hohe Aktivität auf, obwohl es einen hohen pK_S -Wert besitzt. Als Grund dafür wurde schon von *N. Nakamizo* eine bifunktionelle Katalyse vorgeschlagen. Von *L. M. Litvinenko*^[48-52] wurden zahlreiche Untersuchungen zur Carbonsäure- bzw. 2-Pyridon-katalysierten Reaktion von Benzyloxycarbonyl-glycin-*p*-nitrophenylester mit Glycin-*t*-butylester in unpolaren Lösemitteln durchgeführt. Er stellte fest, dass die Dimerisierung von 2-Pyridon (**1**), die er für eine abnehmende Aktivität bei hohen 2-Pyridon-Konzentrationen verantwortlich machte, mit steigender Konzentration der Aminkomponente abnimmt. Die Anwendung aktivierter Ester zur Synthese kurzer Di- und Oligopeptide wurde schon von *W. König* und *R. Geiger* für die Hoechst AG untersucht.^[53] Die eingesetzten *p*-Nitro-, Trichlor- und Pentachlorphenylester wurden hierbei in DMF und THF mit den *t*-Butylestern der Aminosäuren zur Reaktion gebracht. Auch hier erwies sich

2-Pyridon (**1**) als die aktivste der untersuchten Substanzen. Cyanidionen wirken ebenfalls katalytisch auf die Aminolysereaktion.^[54] Die Möglichkeit, den Peptidaufbau durch Nukleinbasen zu katalysieren, führt zu der Grundfrage der Entstehung des Lebens. Nur für Cytosin wurde eine Aktivität festgestellt, die etwa im Bereich von 2-Pyridon (**1**) liegt.^[55,56] Auch in der Naturstoffsynthese wurden 2-Pyridone (**1**) angewendet, beispielsweise für die Cyclisierung eines Macrolids durch eine Aminolysereaktion.^[57]

2.3 Kinetische Untersuchungen

2.3.1 Kinetische Modelle

Die kinetischen Modelle für die Aminolyse von Estern wurden von *W. P. Jencks*^[2] entwickelt und später vielfach verwendet, unter anderem von *L. Wang*.^[58] Die Betrachtungen des Mechanismus^[59-64] führen zu einigen Grundannahmen, die sich auch aus den schon vorgestellten Rechnungen^[10,11] und den dabei gefundenen Übergangszuständen ergeben. Kinetische Messungen und theoretische Berechnungen zu Isotopeneffekten während der Reaktion führen zu denselben Ergebnissen.^[32,65-67]

2.3.2 Unkatalysierte Reaktion

Die Reaktion kann über zwei Reaktionswege erfolgen. Der erste Weg ist eine direkte Substitution des Alkohols durch ein Amin (Abbildung 2.1). Der zweite Weg unterscheidet sich nur darin, dass die Protonenübertragung durch ein weiteres Aminmolekül vermittelt wird (Abbildung 2.2). Daraus ergibt sich folgende Gleichung.^[23]

$$r = k_{A'} \cdot [\text{Ester}] \cdot [\text{Amin}] + k_A \cdot [\text{Ester}] \cdot [\text{Amin}]^2 \quad (2.1)$$

Die Reaktionsgeschwindigkeit r setzt sich aus zwei Termen zusammen, die die direkte Reaktion (Abbildung 2.1) und die durch ein Aminmolekül katalysierte Reaktion (Abbildung 2.2) repräsentieren. Verschiedenen kinetischen Untersuchungen zufolge spielt der direkte Reaktionsweg in unpolaren Lösemitteln bei Raumtemperatur keine Rolle.^[16,60-62] Daraus ergibt sich, dass der erste Term der Gleichung 2.1 zu vernachlässigen ist.

$$r = k_A \cdot [\text{Ester}] \cdot [\text{Amin}]^2 \quad (2.2)$$

2.3.3 Katalysierte Reaktion

Theoretischen Untersuchungen zufolge kann das 2-Pyridon (**1**) ebenso wie das Amin die Protonenübertragung übernehmen (Abbildung 2.3). Hieraus ergibt sich nun folgender Ausdruck, bei dem statt der Aminkonzentration die Pyridonkonzentration eingesetzt wird.

$$r = k_{cat} \cdot [\text{Ester}] \cdot [\text{Amin}] \cdot [\text{Pyridon}] \quad (2.3)$$

2.3.4 Gesamtreaktion

Da sowohl die katalysierte als auch die unkatalysierte Reaktion gleichzeitig ablaufen, ergibt sich als Gesamtreaktionsrate:

$$r = k_A \cdot [\text{Ester}] \cdot [\text{Amin}]^2 + k_{cat} \cdot [\text{Ester}] \cdot [\text{Amin}] \cdot [\text{Pyridon}] \quad (2.4)$$

Diese Gleichung ist für alle Fälle geeignet, bei denen die beobachtete Reaktionsgeschwindigkeit linear mit der Katalysatormenge zunimmt.

2.4 Nichtlineare Abhängigkeit von der Katalysatorkonzentration

Die nichtlineare Abhängigkeit der beobachteten Reaktionsgeschwindigkeit k_{obs} von der Katalysatorkonzentration $[\text{Kat}]$ einiger Reaktionen lässt sich auf zwei verschiedene Weisen erklären. Zum einen kann die katalytisch aktive Menge an 2-Pyridon (**1**) durch Dimerisierung verringert sein, zum anderen kann das kinetische Modell durch Vorschaltung eines Gleichgewichts und Bildung eines Komplexes deutlich verändert sein.

2.4.1 Dimerisierung

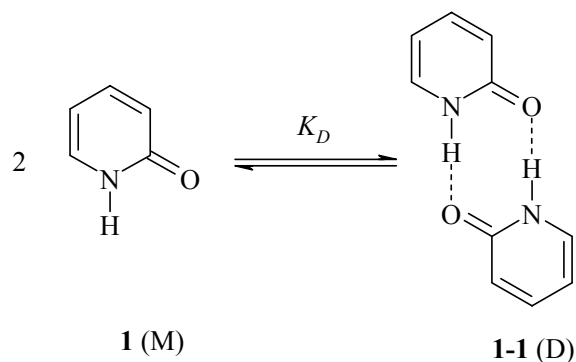


Abbildung 2.4: Dimerisierung von 2-Pyridon.

Die Annahme, dass nur ein 2-Pyridon (**1**) katalytisch aktiv sein sollte, bei dem die Amidgruppe frei zugänglich ist, ergibt nun eine mögliche Erklärung für den im vorigen Abschnitt (2.4) erwähnten nichtlinearen Verlauf bei höheren Konzentrationen an Pyridon. Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu anderen Molekülen würde die Peptideinheit abschirmen und so als Katalysator unbrauchbar machen. Eine Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu den Edukten sowie zu den Produkten ist auszuschließen, da sich deren Konzentration während der Messung ständig ändert und so die Annahme einer Reaktion pseudoerster Ordnung nicht gegeben wäre, wenngleich sie aber experimentell gesichert ist. Also bleibt nur noch die Selbstassoziation als Erklärung übrig.

Sowohl die Messung der Dimerisierung durch *J. D. Wuest*^[68] und *L. M. Litvinenko*^[49] in Benzol als auch durch *C. Rolando*^[69] in Chloroform lassen auf ein Auftreten von assoziativen Phänomenen schließen. Die angegebenen Dimerisierungskonstanten K_D für **1** von $6.0 \cdot 10^4 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1}$, $1.4 \cdot 10^3 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1}$ und $2.9 \cdot 10^3 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1}$ lassen auf eine starke Abnahme der Monomerkonzentration $[M]$ bei hohen Pyridonkonzentrationen schließen. Auch *L. M. Litvinenko*^[49] beschreibt die Dimerisierung von Pyridon in Benzol in Abhängigkeit von der Konzentration der Aminkomponente. Die auftretende Dimerisierung wurde auch schon vorher bei einer nukleophilen Substitution beobachtet.^[68] Das Amin bildet auch Wasserstoffbrücken aus, der entstehende Pyridon-Amin-Komplex führt zu einer verringerten Monomerkonzentration und somit durch das herrschende Gleichgewicht auch zu einer geringeren Konzentration an Dimer. Es wird angenommen, dass der Pyridon-Amin-Komplex im Gegensatz zum Dimer weiterhin an der Reaktion beteiligt sein kann. Aus Abbildung 2.4 ergibt sich nun, dass bei Einstellung des Gleichgewichts folgende Gleichung (2.5) gilt, wobei K_D der Dimerisierungskonstante, $[D]$ der Konzentration an Dimer und $[M]$ der Konzentration an Monomer in der Lösung entspricht.

$$K_D = \frac{[D]}{[M]^2} \quad (2.5)$$

Die Gesamtkonzentration an Pyridon $[M_0]$ setzt sich nun aus der Konzentration an Monomer $[M]$ und der doppelten Konzentration an Dimer $[D]$ zusammen, da je zwei Pyridonmoleküle ein Dimer bilden.

$$[M_0] = [M] + 2 \cdot [D] \quad (2.6)$$

Nach Auflösen der Gleichung (2.5) nach $[D]$,

$$[D] = K_D \cdot [M]^2 \quad (2.7)$$

und Einsetzen in die Gleichung (2.6) erhält man folgenden Ausdruck:

$$[M_0] = [M] + 2 \cdot K_D \cdot [M]^2 \quad (2.8)$$

Nach Umformen ergibt sich eine quadratische Gleichung der Monomerkonzentration.

$$[M]^2 + \frac{[M]}{2K_D} - \frac{M_0}{2K_D} = 0 \quad (2.9)$$

Durch Lösung der quadratischen Gleichung erhält man nun die Monomerkonzentration $[M]$, d. h. den katalytisch aktiven Teil der Pyridonkonzentration.

$$[M] = \frac{\sqrt{8K_D M_0 + 1} - 1}{4K_D} \quad (2.10)$$

Durch Einsetzen dieser Monomerkonzentration anstelle der Katalysatorkonzentration in Gleichung 2.4 erhält man folgende Gleichung:

$$r = k_A \cdot [\text{Ester}] \cdot [\text{Amin}]^2 + k_{Kat} \cdot [\text{Ester}] \cdot [\text{Amin}] \cdot \frac{\sqrt{8 \cdot K_D \cdot M_0 + 1} - 1}{4 \cdot K_D} \quad (2.11)$$

Die beobachtete Geschwindigkeitskonstante k_{obs} , die sich aus den Messungen ergibt, multipliziert mit der Esterkonzentration $[Ester]$, gibt die Reaktionsgeschwindigkeit r wieder.

$$r = k_{obs} \cdot [Ester] \quad (2.12)$$

$$\frac{k_{obs}}{[Amin]} = k_A \cdot [Amin] + k_{Kat} \cdot \frac{\sqrt{8 \cdot K_D \cdot M_0 + 1} - 1}{4 \cdot K_D} \quad (2.13)$$

Durch Variation von k_A , k_{Kat} und K_D und Berechnung der Abweichungsquadrate zwischen der Funktion und den Messpunkten werden nun die Variablen gesucht, die die kleinste Abweichung liefern. Nach Messung von *C. Fischer* und *D. A. Singleton* der Dimerisierung durch NMR-Spektroskopie in $CDCl_3$ wurde erwartet, dass die Dimerisierung bei der Kinetik eine Rolle spielen könnte.^[30,70] Erst Messungen der Dimerisierung in Lösungen die unterschiedliche Konzentrationen an Amin enthalten zeigen, dass sich der Anteil an Dimer bei Konzentrationen an Amin, wie sie für die Kinetik verwendet wurden, stark verringert.^[70,49] Aus diesem Grund musste nach einem anderen Modell für die Kinetik gesucht werden, das das Auftreten der nichtlinearen Abhängigkeit der beobachteten Geschwindigkeitskonstante k_{obs} von der Pyridonkonzentration erklärt.

2.4.2 Vorgelagertes Gleichgewicht

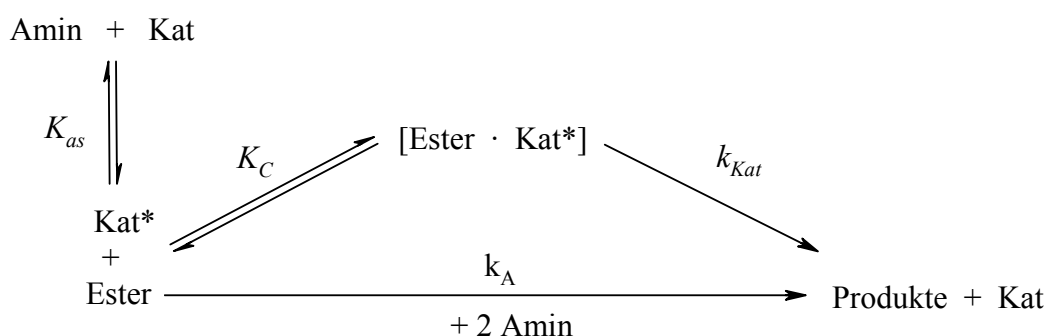


Abbildung 2.5: Reaktionsschema der Aminolyse mit vorgelagertem Gleichgewicht und unkatalysierter Hintergrundreaktion.

Die zweite mögliche Erklärung für die Nichtlinearität ist das Auftreten eines vorgelagerten Gleichgewichts. In diesem Fall bildet sich zuerst ein Komplex aus Kat^* , dem Amin-Katalysator-Komplex, und einem Estermolekül, der dann zum Produkt weiterreagiert. Die dafür relevanten Gleichungen wurden schon bei der katalytischen Hydrolyse von

p-Nitrophenylkohlensäureestern zur Auswertung ähnlicher kinetischer Experimente verwendet.^[71-77]

Die Reaktionsgeschwindigkeit r_{ges} setzt sich aus zwei Teilen zusammen: Ein Summand steht für die direkte Reaktion des Esters mit dem Amin, der andere für die Reaktion über den Ester-Amin-Katalysator-Komplex (Ester · Kat*).

$$r_{ges} = r_{Amin} + r_{Kat} = k_A \cdot [Ester] \cdot [Amin]^2 + k_{Kat} \cdot [Ester \cdot Kat^*] \quad (2.14)$$

Durch Zusammenfassen von k_A mit $[Amin]^2$ als k_0 (dieser Wert wird durch zahlreiche Messungen der unkatalysierten Reaktion als $6.6619 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ festgelegt) wird die Gleichung vereinfacht. Der erste Teil wird nicht wie in Kapitel 2.3.2 als konstante Hintergrundreaktion angenommen, sondern die für diese Reaktion verfügbare Esterkonzentration $[Ester]$ nimmt durch die Bildung des Ester-Katalysator-Komplexes ab.

$$r_{ges} = k_0 \cdot [Ester] + k_{Kat} \cdot [Ester \cdot Kat^*] \quad (2.15)$$

Die Konzentration des Ester-Katalysator-Komplexes lässt sich mithilfe der Komplexierungskonstante K_C berechnen.

$$[Ester \cdot Kat^*] = K_C \cdot [Ester] \cdot [Kat^*] \quad (2.16)$$

Nach Einsetzen in Gleichung 2.15 erhält man:

$$r_{ges} = k_0 \cdot [Ester] + k_{Kat} \cdot K_C \cdot [Ester] \cdot [Kat^*] \quad (2.17)$$

Die unbekannte Konzentration des freien Esters $[Ester]$ kann mithilfe der folgenden Gleichungen 2.18 und 2.19 ersetzt werden.

$$[Ester \cdot Kat^*] = [Ester]_{ges} - [Ester] \quad (2.18)$$

$$K_C = \frac{[Ester \cdot Kat^*]}{[Ester] \cdot [Kat^*]} \quad (2.19)$$

Durch Einsetzen von $[\text{Ester} \cdot \text{Kat}^*]$ aus Gleichung 2.18 in Gleichung 2.19 folgt:

$$[\text{Ester}] = \frac{[\text{Ester}]_{\text{ges}}}{1 + K_C \cdot [\text{Kat}^*]} \quad (2.20)$$

Eingesetzt in Gleichung 2.17 ergibt sich folgende Gleichung:

$$r_{\text{ges}} = -\frac{d[\text{Ester}]_{\text{ges}}}{dt} = k_0 \cdot \frac{[\text{Ester}]_{\text{ges}}}{1 + K_C \cdot [\text{Kat}^*]} + k_{\text{Kat}} \cdot K_C \cdot \frac{[\text{Ester}]_{\text{ges}}}{1 + K_C \cdot [\text{Kat}^*]} \cdot [\text{Kat}^*] \quad (2.21)$$

Durch Integration über t und mithilfe der Annahme, dass die Konzentration von $[\text{Kat}^*]$ gleich der Konzentration von $[\text{Kat}]_0$ am Anfang der Reaktion ist, erhält man folgende exponentielle Funktion:

$$[\text{Ester}]_{\text{ges}} = [\text{Ester}]_0 \cdot e^{-\left(\frac{k_0}{1 + K_C \cdot [\text{Kat}]_0} + \frac{k_{\text{Kat}} \cdot K_C \cdot [\text{Kat}]_0}{1 + K_C \cdot [\text{Kat}]_0}\right) \cdot t} \quad (2.22)$$

Hieraus ergibt sich nun für die beobachtete Geschwindigkeitskonstante k_{obs} :

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{obsAmin}} + k_{\text{obsKat}} = \frac{k_0}{1 + K_C \cdot [\text{Kat}]_0} + \frac{k_{\text{Kat}} \cdot K_C \cdot [\text{Kat}]_0}{1 + K_C \cdot [\text{Kat}]_0} \quad (2.23)$$

Diese Gleichung gibt nun bei Messungen mit unterschiedlichen Katalysatorkonzentrationen $[\text{Kat}]$ die beobachtete Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_{obs} an. Durch Variation von k_{Kat} und K_C und Berechnung der Abweichungsquadrate zwischen der angenäherten Funktion und den Messpunkten werden nun die Variablen gesucht, die die kleinste Abweichung liefern.

2.4.3 Grenzwertbetrachtung für das vorgelagerte Gleichgewicht

Ist das Produkt aus Komplexierungskonstante K_C und der Anfangskonzentration $[\text{Kat}]_0$ sehr viel kleiner als 1, ergibt sich für beide Terme aus Gleichung 2.23 folgender Fall:

$$\frac{k_0}{1 + K_C \cdot [\text{Kat}]_0} = k_0 \quad (2.24)$$

$$\frac{k_{\text{Kat}} \cdot K_C \cdot [\text{Kat}]_0}{1 + K_C \cdot [\text{Kat}]_0} = k_{\text{Kat}} \cdot K_C \cdot [\text{Kat}]_0 \quad (2.25)$$

Nach Einsetzen der Werte in die Gleichung 2.23 ergibt sich für diesen Grenzfall:

$$k_{\text{obs}} = k_0 + k_{\text{Kat}} \cdot K_C \cdot [\text{Kat}]_0 \quad (2.26)$$

Ist das Produkt aus Komplexierungskonstante K_C und der Anfangskonzentration $[\text{Kat}]_0$ sehr viel größer als 1, ergibt sich für beide Terme aus Gleichung 2.23 folgender Fall:

$$\frac{k_0}{1 + K_C \cdot [\text{Kat}]_0} = \frac{k_0}{K_C \cdot [\text{Kat}]_0} \quad (2.27)$$

$$\frac{k_{\text{Kat}} \cdot K_C \cdot [\text{Kat}]_0}{1 + K_C \cdot [\text{Kat}]_0} = k_{\text{Kat}} \quad (2.28)$$

Nach Einsetzen der Werte in die Gleichung 2.23 ergibt sich für diesen Grenzfall:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_0}{K_C \cdot [\text{Kat}]_0} + k_{\text{Kat}} \quad (2.29)$$

Gleichung 2.26 gilt für geringe Katalysatorkonzentrationen oder sehr kleine Komplexierungskonstanten und ist linear. Erst wenn der Faktor $K_C \cdot [\text{Kat}]_0$ deutlich größer wird als 1, kommt die nichtlineare Gleichung 2.29 zum Tragen.

3 Lösliche Katalysatoren für die Esteraminolyse

Um einen Überblick über den Mechanismus der Aminolyse von Estern zu bekommen, wurde die Modellreaktion von *p*-Nitrophenylacetat (**2**) und Butylamin (**3**) in Chloroform und anderen organischen Lösemitteln untersucht.^[4,5,45-47,60] Vor allem *W. P. Jencks* hat zur Aminolyse umfangreiche Arbeiten publiziert.^[2,78-82] Hier wurde schon auf die katalytische Aktivität der Pyridone und auch die starke pH-Abhängigkeit der Reaktion hingewiesen. Kinetische Untersuchungen von *L. Wang* wurden in Chloroform und DMSO durchgeführt.^[10,11] Das deutlich polarere DMSO beschleunigt die Reaktion stark.

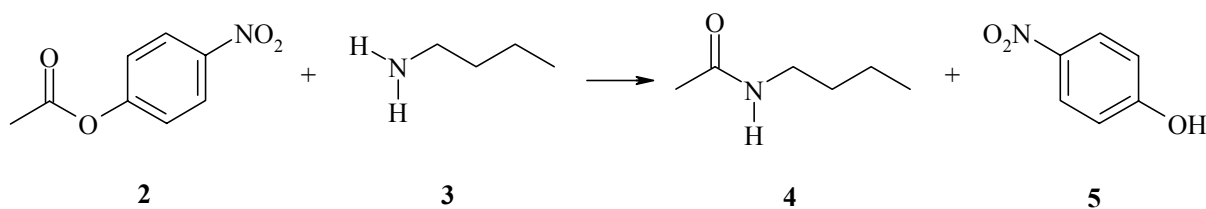


Abbildung 3.1: Aminolyse von *p*-Nitrophenylacetat (**2**) durch Butylamin (**3**).

Das den kinetischen Messungen zugrunde liegende Modell wurde von *W. P. Jencks* aufgestellt und von *L. Wang* auf die hier vorliegenden Verhältnisse übertragen.^[10,11]

3.1 Esteraminolyse

3.1.1 Kinetische Grundlagen

Schon *W. P. Jencks*^[2,78-82] und *L. Wang*^[10,11] haben das folgende Geschwindigkeitsgesetz für die katalysierte Esteraminolyse bestätigt:^[16]

$$r = k_A \cdot [\text{Ester}] \cdot [\text{Amin}]^2 + k_{cat} \cdot [\text{Ester}] \cdot [\text{Kat}] \cdot [\text{Amin}] \quad (3.1)$$

3.1.2 Kinetische Messungen

Um nun alle auftretenden Variablen der Gleichung 3.1 bestimmen zu können, müssen kinetische Messungen durchgeführt werden, in denen die Amin-, Ester- und Katalysatorkonzentrationen variiert werden. Damit lässt sich auch überprüfen, ob das hier

angenommene Geschwindigkeitsgesetz gilt. Die Messungen liefern zu den jeweiligen Konzentrationen die auftretende Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_{obs} für die Abnahme der Esterkonzentration bzw. für die Bildung des Amids.

$$-\frac{d[\text{Ester}]}{dt} = k_{obs} \cdot [\text{Ester}] \quad (3.2)$$

Die Kinetik sollten nun mit einer Methode durchgeführt werden, mit der sowohl die Produktverteilung als auch die auftretenden Nebenprodukte, z.B. durch Hydrolyse des Esters, leicht zu beobachten sind. In der Literatur^[2,58,83] wurde die Reaktion (Abbildung 3.1) durch UV-Spektroskopie beobachtet. Das entstehende *p*-Nitrophenol (**5**) absorbiert im UV-Bereich (254 nm). Ein Nachteil dieser Methode ist, dass sich weder entstehende Produkte noch Nebenprodukte direkt nachweisen lassen. Die Aminolyse von *p*-Nitrophenylacetat (**2**) mit Butylamin (**3**) wurde deshalb NMR-spektroskopisch untersucht. Hierbei sind sowohl die Signale der Edukte als auch der Produkte gut zu unterscheiden. Als Lösungsmittel für die Reaktion wurde Deuteriochloroform verwendet, das jeweils frisch über Calciumhydrid destilliert wurde. Dies führt auch dazu, dass sich zu Beginn der Messung kein HCl im Deuteriochloroform befindet. Die vorhandene Säure würde sich mit dem Butylamin zum Ammoniumsalz verbinden und so die Startkonzentration des Amins vermindern. Auch bei den anderen verwendeten Substanzen ist darauf zu achten, kein Wasser in die Reaktion einzubringen. Das Amin wurde deshalb auch frisch über Calciumhydrid destilliert. Eine Reinigung des *p*-Nitrophenylacetats (**2**) erwies sich als unnötig. Die Konzentrationen wurden gemäß den von *L. Wang* verwendeten gewählt.^[58] Es wurden Startkonzentrationen von 0.250 mol/l an Butylamin und 0.050 mol/l an *p*-Nitrophenylacetat gewählt. Die Aminkonzentration wurde in Schritten von 0.036 mol/l gesenkt und die des *p*-Nitrophenylacetats um je 0.010 mol/l. Messungen fanden bei sieben verschiedenen Butylamin-Konzentrationen und bei drei *p*-Nitrophenylacetat-Konzentrationen statt.

3.1.3 Erfassung von Messwerten

Für die Bestimmung des Umsatzes der Esteraminolyse von *p*-Nitrophenylacetat durch Butylamin lassen sich verschiedene ¹H-NMR-Signale heranziehen. Es ist möglich, sowohl die Lage der Signale als auch deren Integrale für die Bestimmung des Umsatzes zu verwenden.

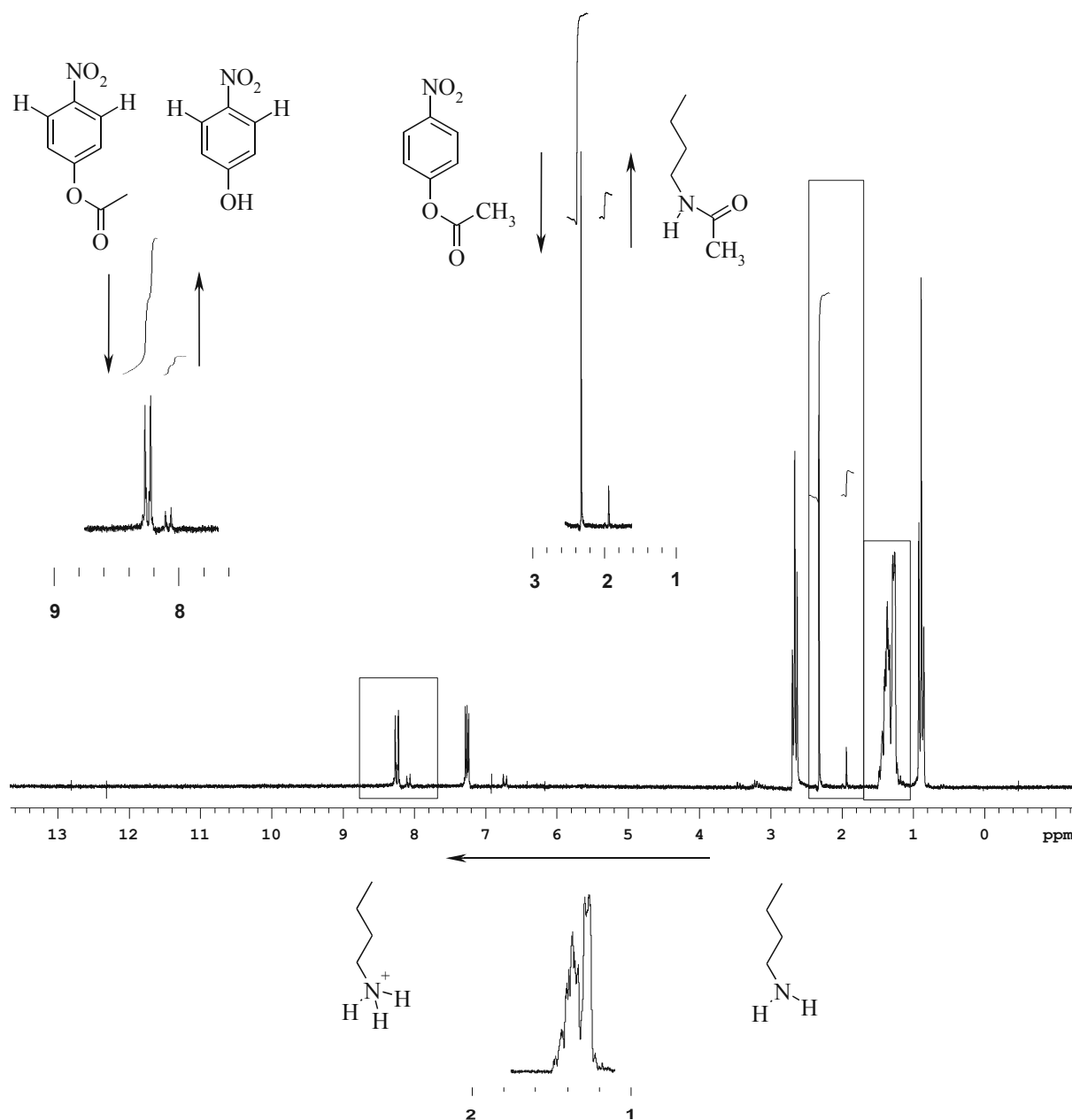


Abbildung 3.2: NMR-Spektrum während der Aminolysereaktion in CDCl₃ mit Signalen, die für kinetische Messungen auswertbar sind.

Anfangs liegen alle Aminogruppen in ihrer neutralen, unprotonierten Form vor. Während der Reaktion entsteht *p*-Nitrophenol (**5**), das sein saures Proton an ein Amin abgibt. Durch den schnellen Austausch der Protonen zwischen den entstehenden Ammoniumionen und dem Amin **3** entsteht ein Mischpeak bei etwa 0.7 bis 3.2 ppm, der sich bei höherem prozentualen Anteil des Ammoniumions zu tiefem Feld verschiebt. Diese Verschiebung beträgt mehrere ppm und ist dadurch auch bei geringem Umsatz gut zu beobachten. Am Ende der Reaktion liegen bis zu 20% des Amins als Ammoniumionen vor.

Außerdem lassen sich die Integrale i oder Integralverhältnisse I der Edukte und Produkte auswerten.

$$I = \frac{i(\text{Ester})}{i(\text{Amid}) + i(\text{Ester})} \quad (3.3)$$

Das Integralverhältnis lässt sich aus den Integralen i des Esters (**2**) und des Amids (**4**) berechnen, wobei das Integralverhältnis I das Stoffmengenverhältnis an Ester (**2**) angibt. Die Normierung der Integrale über einen internen Standard entfällt. Diese Methode erlaubt es, eventuelle Nebenreaktionen zu beobachten und für die Auswertung zu berücksichtigen. Sowohl die Methylsignale des Esters bei 2.3 ppm und des Amids bei 1.9 ppm als auch die Protonen am aromatischen Ring des Esters bei 8.2 und des entstehenden Phenols bei 8.1 ppm lassen sich für die Beobachtung des Umsatzes heranziehen. Alle drei Methoden haben ihre Schwierigkeiten in der Auswertung:

Der Mischpeak $\text{-NH}_2/\text{-NH}_3^+$ wandert über die Signale der CH_2 -Gruppen des Butylamins bei 1.2-1.5 ppm hinweg und lässt sich dadurch nur schlecht automatisch auswerten. Weiterhin wird das Signal durch die Austauschreaktion sehr breit, was die Bestimmung der exakten Verschiebung erschwert. Bei geringen Konzentrationen an Amin ist ein sehr breites Signal nur noch schwer zu erkennen. Am Anfang der Reaktion ist die Wanderung innerhalb einer Messzeit von 62 Sekunden schon erheblich, was ebenfalls zu einem breiten Signal führt. Die Auswertung der Integrale im Bereich zwischen 1 und 3 ppm wird durch den Amin-/Ammoniummischpeak erschwert, der teilweise Signale verdeckt. Nur im aromatischen Bereich gibt es keine Überschneidung von Signalen während der Reaktion. Am Anfang und am Ende der Reaktion ist eines der Integrale klein und wird daher durch das schlechter werdende Signal-Rausch-Verhältnis immer ungenauer integrierbar.

3.1.4 Auswertung der Messwerte

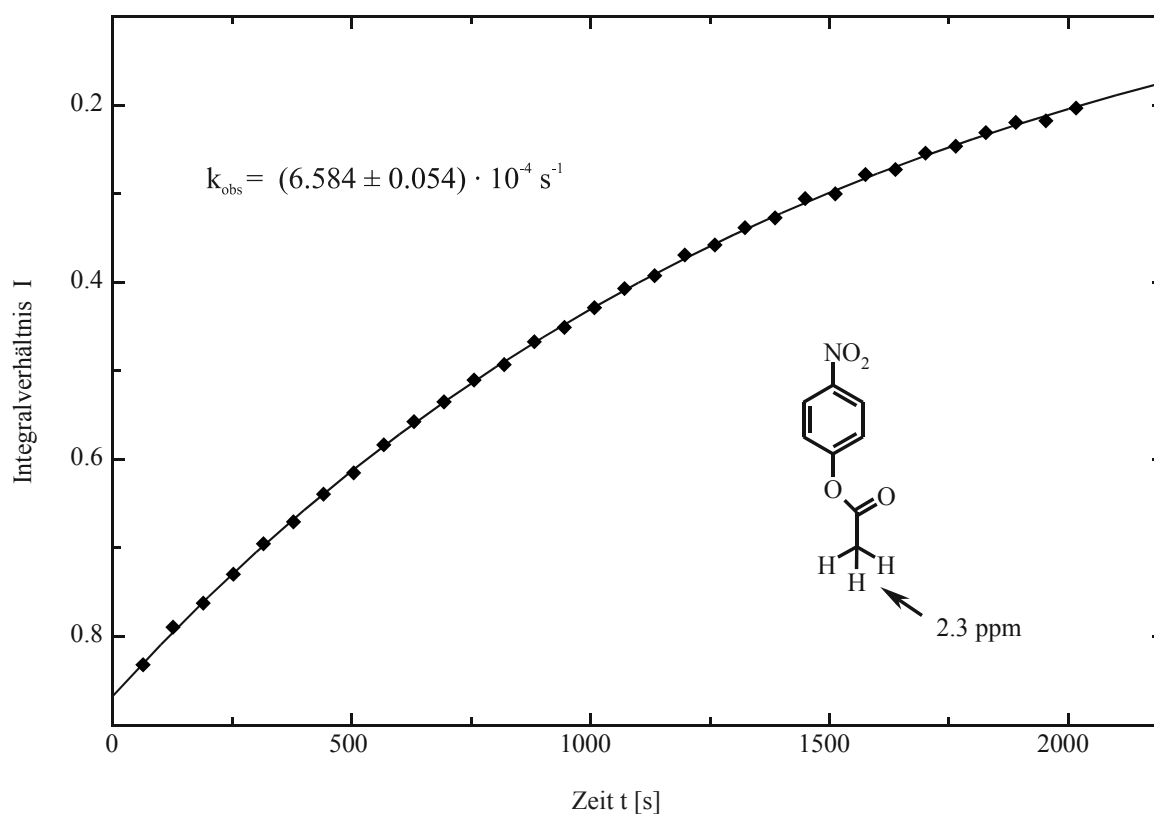


Abbildung 3.3: Abnahme des Integralverhältnisses der Acylprotonen des *p*-Nitrophenylacetats (**2**) (0.25 mol/l), bei der Reaktion mit Butylamin (**2**) (0.05 mol/l) in CDCl_3 bei 23 °C.

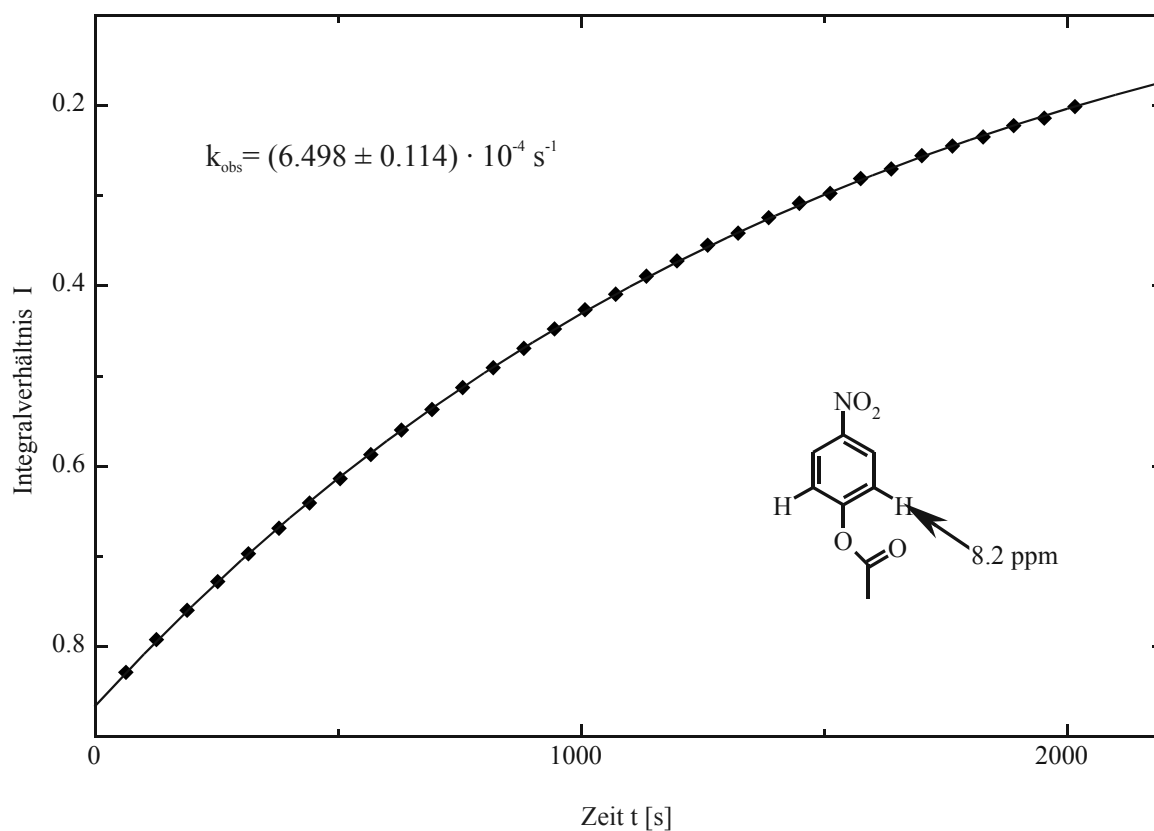


Abbildung 3.4: Abnahme des Integralverhältnisses der aromatischen Protonen des *p*-Nitrophenylacetats (**2**) (0.25 mol/l), bei der Reaktion mit Butylamin (**2**) (0.05 mol/l) in CDCl₃ bei 23 °C.

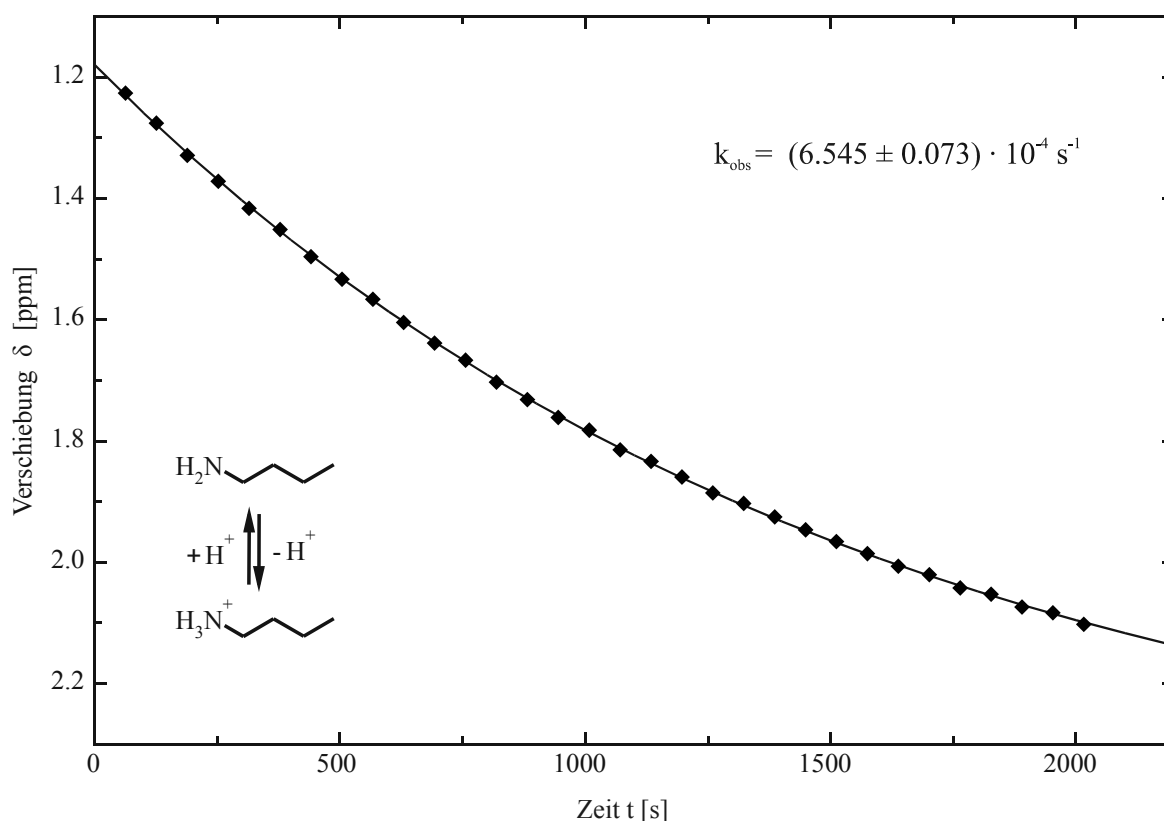


Abbildung 3.5: Verschiebung des Amin-/Ammoniummischpeaks des Butylamins (**2**) (0.05 mol/l), bei der Reaktion mit *p*-Nitrophenylacetats (**2**) (0.25 mol/l) in CDCl₃ bei 23 °C.

Aus den erhaltenen Graphen ist deutlich zu erkennen, dass alle drei Auswertungsmethoden aus Kapitel 3.1.3 zu sehr ähnlichen Ergebnissen führen. Für die weiteren Versuche wurden die aromatischen Signale des *p*-Nitrophenols (**5**) und des *p*-Nitrophenylesters (**2**) ausgewertet, weil sich hier die automatische Integrationsmethode durch das Programm VNMR am einfachsten realisieren ließ. Hierbei wurde ein Macro (siehe Anhang 10.1) verwendet, um die im Abstand von 62 Sekunden aufgenommenen Spektren automatisch zu bearbeiten. Zuerst wurde eine Fourier-Transformation durchgeführt und anschließend die Integralgrenzen festgelegt. Um eine saubere Grundlinie zu erhalten, wurde sowohl eine Grundlinienkorrektur als auch eine Driftkorrektur durchgeführt. Die beiden Integrale wurden bestimmt und die Zahlenwerte in eine Datei übertragen.

Die Konzentrationen von Butylamin und *p*-Nitrophenylester (**2**) wurden so gewählt, dass man noch von Reaktionen pseudoerster Ordnung ausgehen konnte. Dies gilt nur, solange die Konzentration für alle an der Reaktion beteiligten Moleküle bis auf eines konstant gehalten wird. Das Verhältnis von Butylamin (**3**) zu *p*-Nitrophenylester (**2**) lag bei 5 zu 1. Bei

vollständigem Umsatz kann diese Voraussetzung nicht mehr aufrecht erhalten werden, deshalb erfolgte die Messung innerhalb der ersten zwei Halbwertszeiten. Die Bestimmung der Verschiebung des Aminpeaks ist mit kleinerer Ungenauigkeit behaftet als die der Integrale. Dies ist auf den Einfluss des Grundlinienrauschens und der Phasenverschiebung auf die Integrale zurückzuführen. Beide Phänomene haben keinen Einfluss auf die Lage des Signals. Dagegen gibt es nur zwei Fälle, bei denen die Bestimmung der chemischen Verschiebung schwierig ist: zum einen die Überlagerung zweier Signale, zum anderen ist bei sehr breiten Signalen die Mitte nicht genau zu bestimmen. Deshalb wurde bei der Kinetik mit geringen Konzentrationen die Auswertung der Verschiebung des Aminpeaks zur Bestimmung des Reaktionsfortschrittes verwendet.

3.1.5 Abhängigkeit von der Aminkonzentration

Zuerst wurde der Einfluss der Aminkonzentration auf die Geschwindigkeit der Esteraminolyse untersucht. Bei sieben verschiedenen Aminkonzentrationen wurde die Geschwindigkeitskonstante k_{obs} bestimmt. Die Aminkonzentration lag dabei zwischen 0.036 mol/l und 0.250 mol/l. Alle Aminkonzentrationen wurden bei drei verschiedenen Startkonzentrationen an Ester gemessen, diese waren 0.021 mol/l, 0.035 mol/l und 0.050 mol/l. Um die Konzentrationsänderungen während der Reaktion gering zu halten wurden bei diesen Messungen nur die Messpunkte bis zu einem Umsatz von 25% ausgewertet.

$$k_{obs} = k_{A'} \cdot [\text{Amin}] + k_A \cdot [\text{Amin}]^2 \quad (3.4)$$

Wie schon in Kapitel 2.3.2 diskutiert, sollte sich eine quadratische Abhängigkeit von der Aminkonzentration ergeben. Ist der erste Term, wie angenommen, zu vernachlässigen, so sollten die Messwerte bei der Auftragung von Aminkonzentration gegen k_{obs} auf einer Parabel liegen, deren Nullpunkt der Achsenschnittpunkt ist.

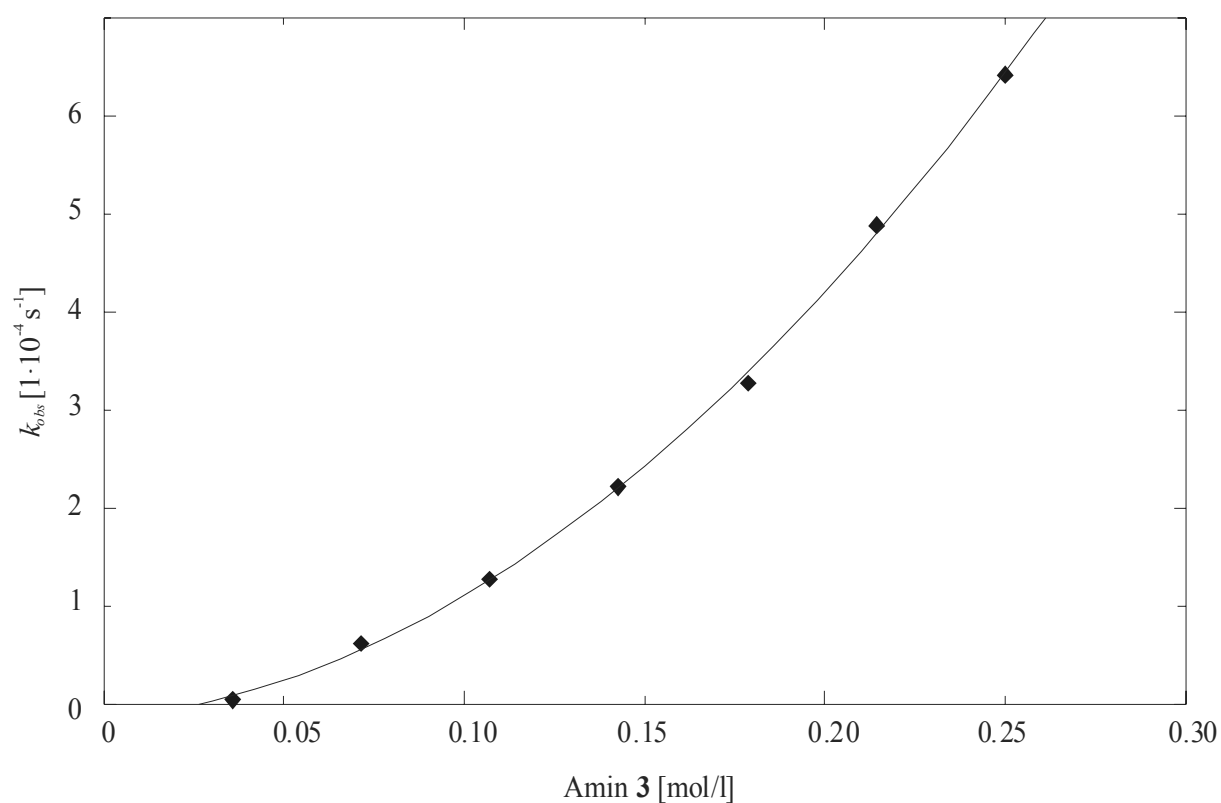


Abbildung 3.7: Abhängigkeit der beobachteten Geschwindigkeitskonstante k_{obs} von der Aminkonzentration bei einer anfänglichen Esterkonzentration von 0.021 mol/l.

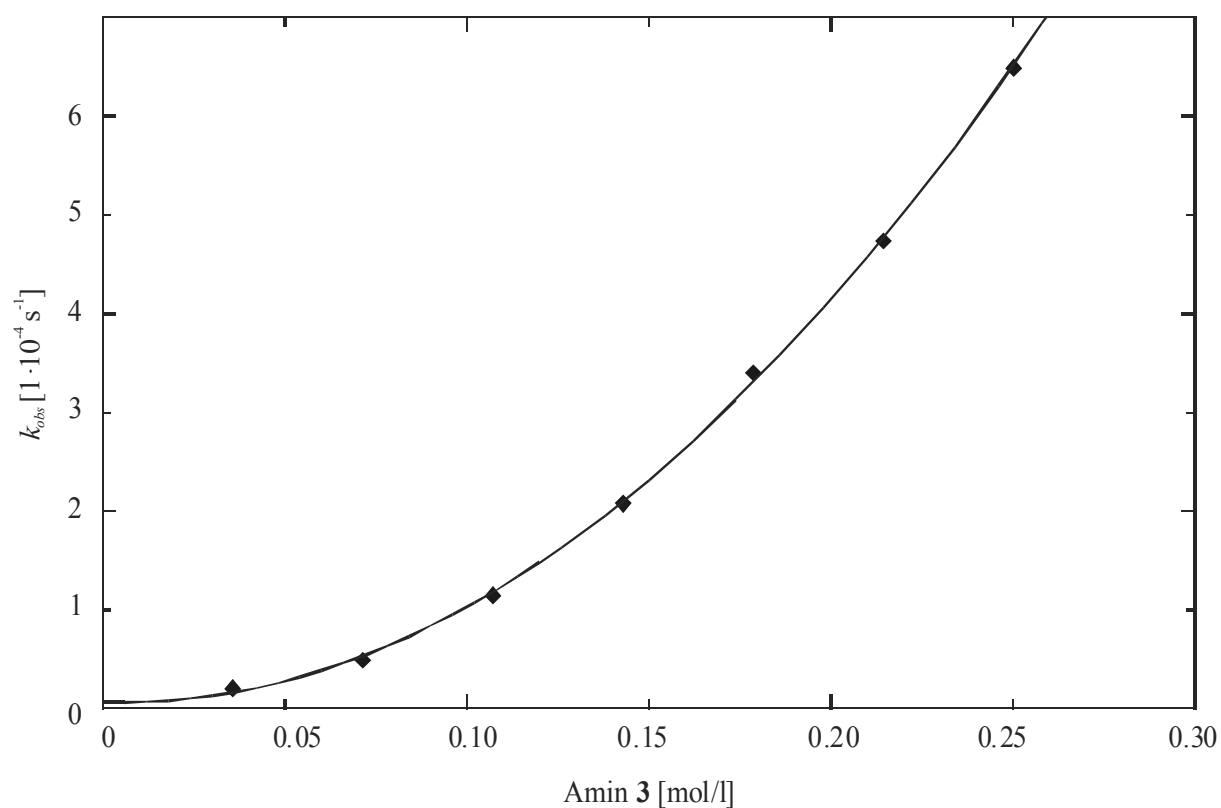


Abbildung 3.8: Abhängigkeit der beobachteten Geschwindigkeitskonstante k_{obs} von der Aminkonzentration bei einer anfänglichen Esterkonzentration von 0.035 mol/l.

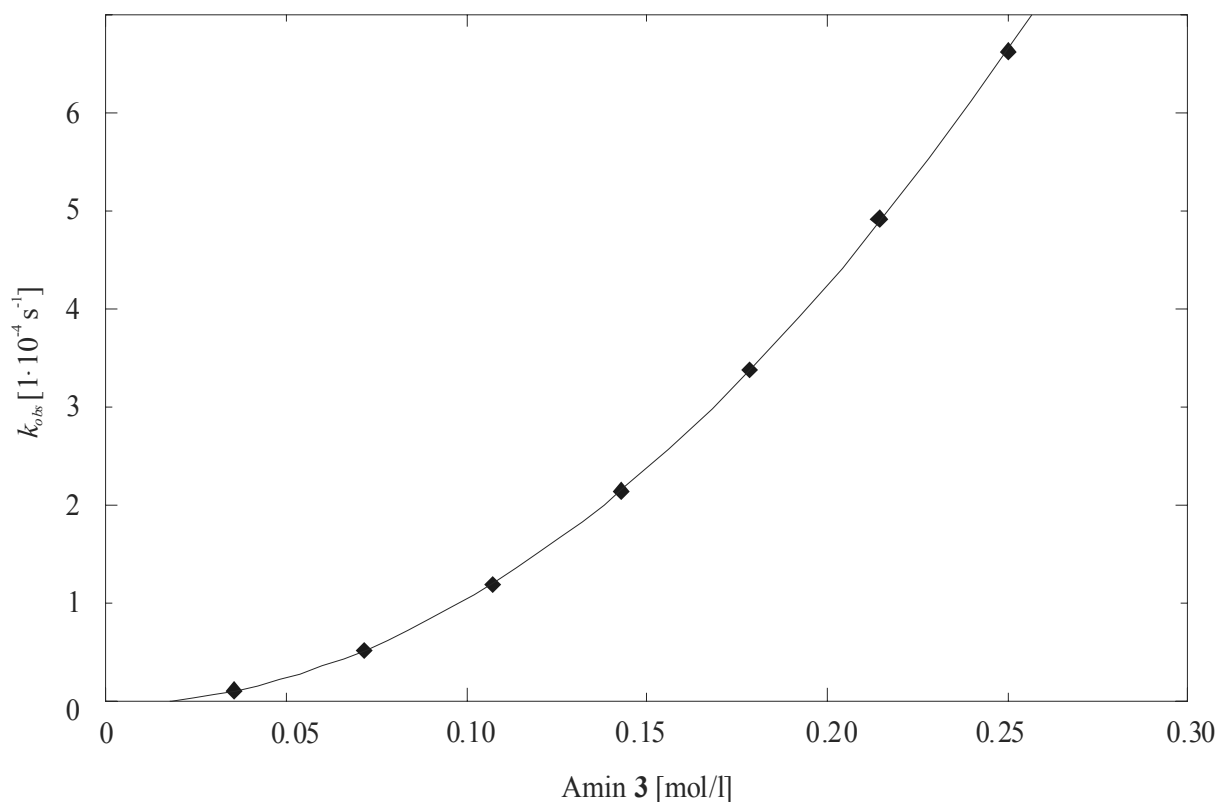


Abbildung 3.9: Abhängigkeit der beobachteten Geschwindigkeitskonstante k_{obs} von der Aminkonzentration bei einer anfänglichen Esterkonzentration von 0.050 mol/l.

Für die Formel der an die Messwerte angelegten Funktion, wurde die allgemeine Formel für Parabeln angewendet.

$$k_{obs} = k_A \cdot [Amin]^2 + k_{A'} \cdot [Amin] + k_{Null} \quad (3.5)$$

Für die Auswertung der Parabel ist auch das Auftreten eines Terms k_{Null} mathematisch möglich.

Tabelle 3.1: Geschwindigkeitskonstanten k_A , $k_{A'}$ und k_{Null} für verschiedene Esterkonzentrationen an **2**.

[Ester 2] [mol/l]	k_A [$l^2 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1}$]	$k_{A'}$ [$l \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$]	k_{Null} [s^{-1}]
0.021	$(9.16 \pm 0.7) \cdot 10^{-3}$	$(3.47 \pm 2.0) \cdot 10^{-4}$	$(-1.57 \pm 1.3) \cdot 10^{-5}$
0.035	$(1.07 \pm 0.06) \cdot 10^{-2}$	$(-1.08 \pm 1.7) \cdot 10^{-4}$	$(3.26 \pm 10) \cdot 10^{-6}$
0.050	$(1.06 \pm 0.04) \cdot 10^{-2}$	$(9.39 \pm 6.1) \cdot 10^{-5}$	$(3.48 \pm 3.8) \cdot 10^{-6}$

Alle drei Kurven erfüllen die Annahmen nicht ganz. Negative oder positive Werte für den Achsenabschnitt k_{Null} geben chemisch keinen Sinn, weil dies bedeuten würde, dass der Ester **2** ohne Amin **3** in der Lösung zum Amid **4** umgesetzt wird oder sogar eine Rückreaktion einsetzt. Auch negative Werte für k_A sind nicht vorstellbar, weil dies heißen würde, dass es eine vom Amin **3** abhängige Rückreaktion geben würde. Der mittlere Fehler von k_A und k_{Null} liegt in derselben Größenordnung wie die berechneten Werte selbst. Nur eine deutlich höhere Zahl von Messpunkten würde Aufschluss darüber geben, ob es sich um statistische oder systematische Abweichungen handelt. Die beiden Werte für k_A und k_{Null} sind aber so klein, dass man sie im Vergleich mit der aminkatalysierten Reaktion vernachlässigen kann. Die hier gefundenen Werte bestätigen die Annahmen von *L. Wang*^[58], dass der Term mit k_A für die hier verwendeten Konzentrationsbereiche zu vernachlässigen ist.

Daraus ergeben sich nun die folgenden Werte für k_A :

Tabelle 3.2: Geschwindigkeitskonstante k_A für verschiedene Esterkonzentrationen an **2**.

[Ester 2] [mol/l]	k_A [l ² ·mol ⁻² ·s ⁻¹]
0.021	$(1.06 \pm 0.0003) \cdot 10^{-2}$
0.035	$(1.04 \pm 0.0007) \cdot 10^{-2}$
0.050	$(1.04 \pm 0.001) \cdot 10^{-2}$

Durch umfangreiche Messungen der Hintergrundreaktion durch *C. Fischer*^[84] konnte bei allen weiteren Messungen bei einer Aminkonzentration von 0.250 mol/L ein Wert von $1.066 \cdot 10^{-2} \text{ l}^2 \cdot \text{mol}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ für k_A bestimmt werden.

3.1.6 Abhängigkeit von der Esterkonzentration

Nun wurde untersucht, welchen Einfluss drei verschiedene Anfangskonzentrationen des Esters auf die Reaktionsrate der Esteraminolyse von *p*-Nitrophenylacetat (**2**) haben. Die gemessenen Werte für k_{obs} aus Kapitel 3.1.5 werden nun nach einem anderen Gesichtspunkt ausgewertet.

Wenn alle Annahmen aus Kapitel 2.3.2 und Gleichung 3.2 gelten, ergibt sich für die unkatalysierte Reaktion folgende Gleichung für k_{obs} .

$$k_{obs} = k_A \cdot [\text{Amin}]^2 \quad (3.6)$$

Durch Umformen erhält man nun für jedes gemessene k_{obs} einen Wert für k_A . Diese Werte für k_A sollten für die Reaktion im ganzen Konzentrationsbereich konstant sein.

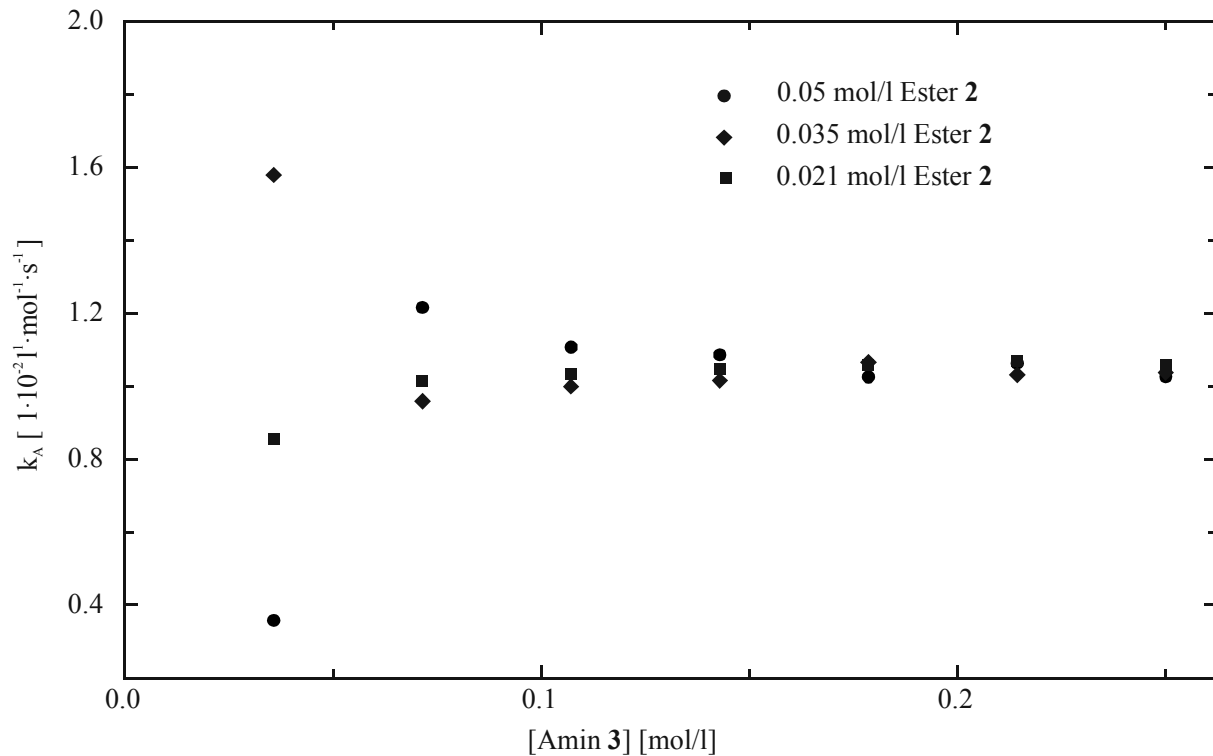


Abbildung 3.10: Aminabhängige Geschwindigkeitskonstante k_A in Abhängigkeit von der Aminkonzentration für verschiedene Startkonzentrationen von Ester 2.

Die Messungen bei geringeren Aminkonzentrationen führten zu deutlich höheren Messfehlern, da die auszuwertenden Signale entweder ein zu geringes Signalrauschverhältnis aufweisen oder sich die Verschiebung des Aminpeaks während der Reaktion nur auf einen sehr kleinen Bereich beschränkt.

Für den Konzentrationsbereich, in dem die Messungen durchgeführt wurden, ist innerhalb dieser Messfehler deutlich zu erkennen, dass die Esterkonzentration keinen Einfluss auf die aminabhängige Geschwindigkeitskonstante k_A hat. Dies ist nach dem angenommenen Geschwindigkeitsgesetz auch zu erwarten. Alle folgenden Messungen wurden deshalb mit Anfangskonzentrationen von 0.25 mol/l Amin und 0.05 mol/l Ester durchgeführt.

3.2 6-Alkyl-2-pyridone als Katalysator

3.2.1 Pyridone als Katalysator

Wie schon in Kapitel 2 gezeigt, sind Pyridone für die Katalyse in der Esteraminolyse geeignet. Dies wurde sowohl durch theoretische Untersuchungen als auch durch kinetische Messungen bestätigt. Die ersten Messungen von *R. P. Rony*^[1] wurden mit 2-Pyridon (**1**) durchgeführt. Eine Abkehr von den unsubstituierten Pyridonen wurde von *C. Melander*^[55,56] versucht. Er verwendete statt 2-Pyridon **1** Cytosin, um die Esteraminolyse zu beschleunigen. Da Cytosin eine zu geringe Löslichkeit in Chloroform besitzt, konnte es für die hier vorgestellten NMR-Messungen nicht als Katalysator eingesetzt werden. Die Verwendung von unsubstituierten Pyridonen ist aus demselben Grund ungünstig.

3.2.2 Synthese löslicher 2-Pyridone

Um einen breiten Konzentrationsbereich erfassen zu können, sollte ein in Chloroform lösliches Pyridon verwendet werden. Der Einbau von Kohlenwasserstoffgruppen sollte die Löslichkeit in unpolaren Lösemitteln erhöhen. Die direkte Einführung von Alkylresten in das unsubstituierte Pyridon ist nicht einfach möglich. Eine bessere Möglichkeit bietet die folgende Synthese.^[85-87]

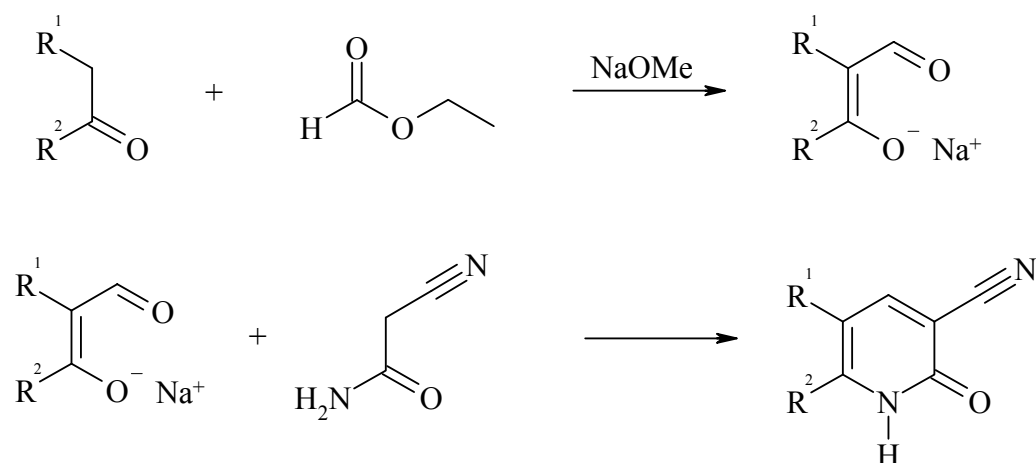


Abbildung 3.11: Syntheschema für substituierte 2-Pyridone.

Das Keton wird mit Natriummethanolat deprotoniert und durch Umsetzen mit Ameisensäureethylester wird eine Formylgruppe eingeführt. Es entsteht das Natriumsalz der 1,3-Dicarbonylverbindung, das aus der Etherlösung ausfällt. Dieses lässt sich nun in einem Piperidinpuffer mit Cyanoacetamid cyclisieren. Durch Isolieren des Natriumsalzes der 1,3-Dicarbonylverbindung und genaues Einhalten des pH-Wertes im zweiten Schritt lassen

sich Ausbeuten bis zu 57% erhalten. Die Reste R^1 und R^2 können Alkylketten sein oder, wie bei den von *C. Fischer* synthetisierten Pyridonen, zu einem Ring mit 3, 4 oder 5 CH_2 -Gruppen verknüpft sein.^[84,85] Diese anellierten Ringsysteme erwiesen sich als besser löslich.

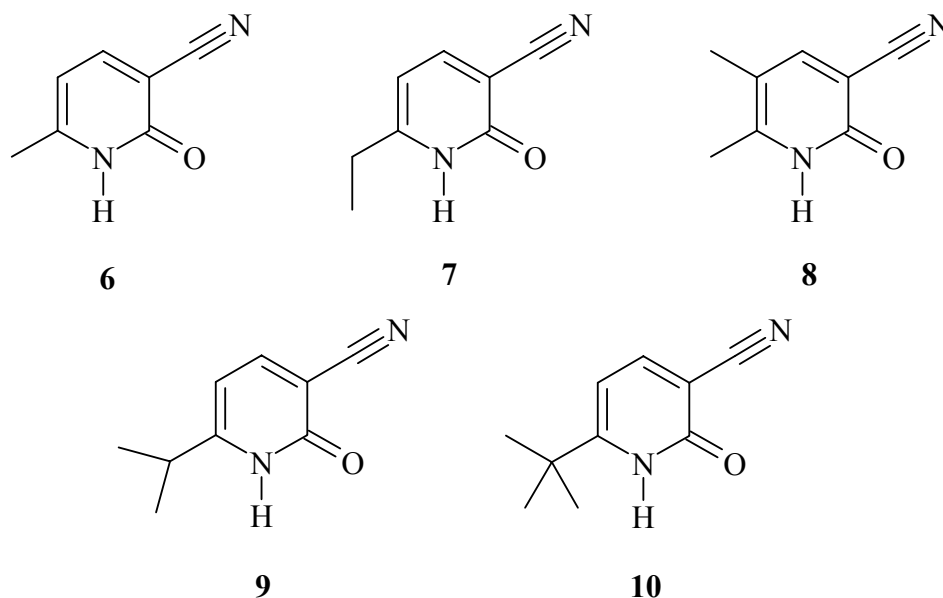


Abbildung 3.12: Alkylsubstituierte 3-Cyano-2-pyridone.

Deshalb wurden nun beginnend bei dem schon bekannten 6-Methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**6**) das 6-Ethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**7**), 5,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**8**), 6-(1-Methylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**9**) und 6-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**10**) synthetisiert.^[84,85] Hierzu wurden Aceton, Butanon, i-Propylmethylketon und Pinakolon als Ketone für die erste Stufe eingesetzt. Bei der Herstellung von **7** kam es zu einer Nebenreaktion:

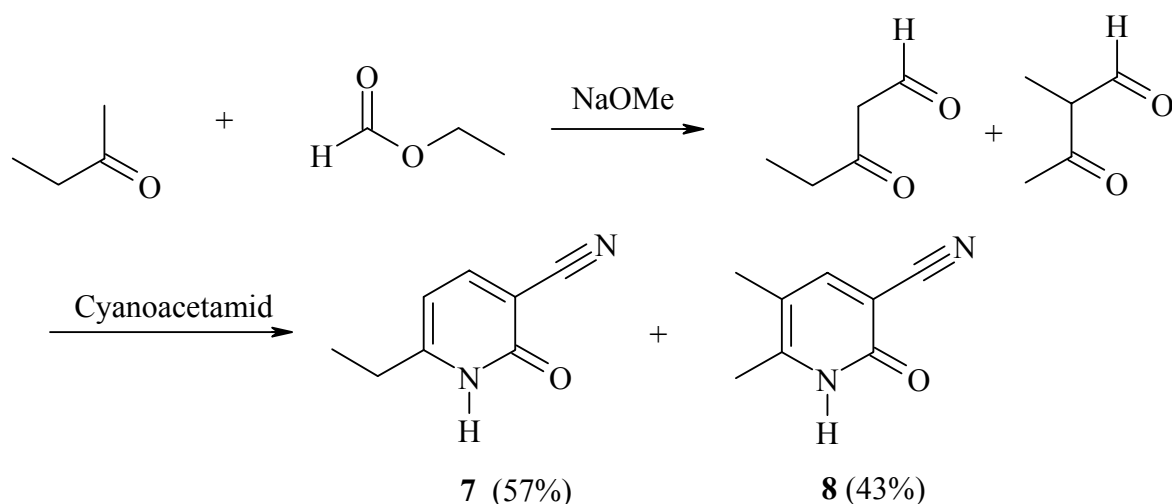


Abbildung 3.13: Nebenreaktion bei der Synthese von **7**.

Wie in Abbildung 3.13 zu sehen, erfolgt die Deprotonierung des Butanons nicht nur an der Methylgruppe, sondern zu fast 50% auch an der CH₂-Gruppe. Nach dem Umsetzen mit Cyanoacetamid bildete sich das 5,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**8**) als Nebenprodukt, das sich aber leicht durch Umkristallisieren vom Pyridon **7** abtrennen lässt. Die Produkte **7** und **8** wurden in einem Verhältnis von 57:43 isoliert. Die Ausbeute an **7** betrug nach säulenchromatographischer Reinigung 23%, die an **8** 21%. Von den Pyridonen **6**, **7**, **9** und **10** konnten Röntgenkristallstrukturen erhalten werden. Diese werden in Kapitel 6 näher beschrieben. Es gibt noch eine weitere Möglichkeit, alkylsubstituierte Pyridone aus dem Pyridon **6** zu gewinnen. Dadurch werden Pyridone zugänglich, für die das zugrunde liegende Keton nicht verfügbar ist.^[88-91]

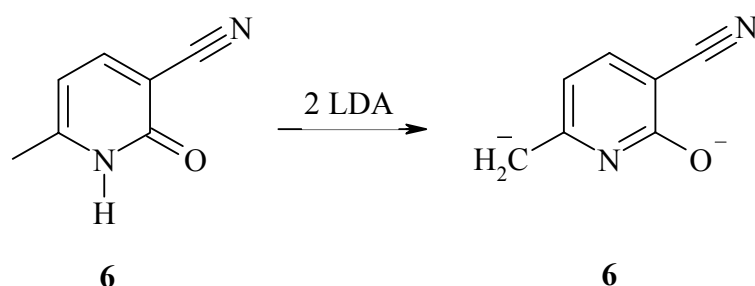


Abbildung 3.14: Zweifache Deprotonierung durch LDA.

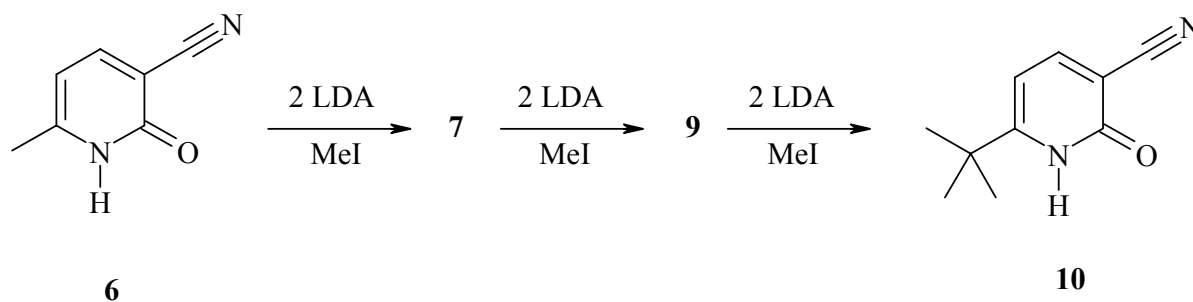


Abbildung 3.15: Syntheschema für an Position 6 substituierte 3-Cyano-2-pyridone.

Die zweifache Deprotonierung des Methylpyridons **6** und die anschließende Umsetzung mit Methyljodid führt schrittweise zu den Pyridonen **7**, **9** und **10**. Die Steuerung der Reaktion erwies sich aber als schwierig, weil es selbst bei exakter Einhaltung der Stöchiometrie zu Produktgemischen kommt. Ausgehend von **6** erhält man entweder ein Produktgemisch aus **6** und **7** oder doppelt methyliertem Pyridon **9**. Eine chromatographische Trennung dieser Gemische war schwierig. Als besonders gut lösliches Pyridon wurde noch das 6-Heptyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**11**) hergestellt.

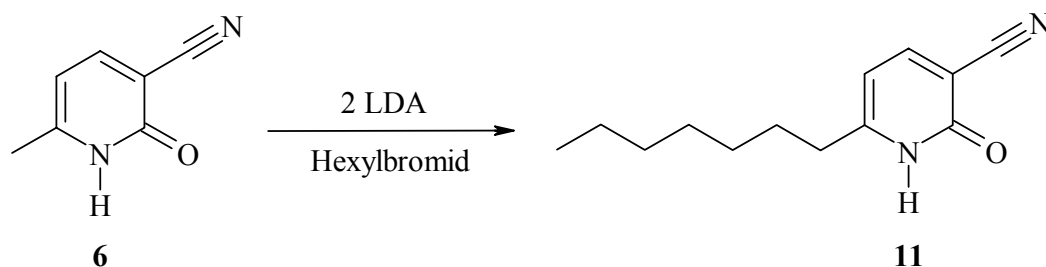


Abbildung 3.16: Syntheschema für das 6-Heptyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**11**).

3.3 Kinetische Messungen mit löslichen 2-Pyridonen

Die Aminolyse von *p*-Nitrophenylacetat (**2**) (0.05 mol/l) mit Butylamin (**3**) (0.250 mol/l) wurde durch die Zugabe der Pyridone **6**, **9** und **10** katalysiert. Die gute Löslichkeit der Pyridone **9** und **10** ermöglichte es, Messungen bis zu einer Konzentration von 0.05 mol/l durchzuführen. Für das Pyridon **6** hingegen war eine Messung nur bis zu einer Konzentration von 0.005 mol/l möglich. Die kinetischen Messungen wurden nach den schon in Kapitel 3.1 vorgestellten Methoden durchgeführt. Die so erhaltenen Messwerte werden nun grafisch dargestellt, indem man die beobachtete Geschwindigkeitskonstante k_{obs} gegen die Katalysatorkonzentration [Kat] aufträgt (siehe Abbildung 3.15 und 3.16). Die grafische Auftragung der Geschwindigkeitskonstante k_{obs} gegen die Katalysatorkonzentration [Kat] für die Verbindungen **1**, **6**, und **9** findet sich im Anhang 10.2.

3.3.1 Esteraminolyse katalysiert durch 2-Pyridone 10

Bei einer linearen Abhängigkeit würde die in Kapitel 2.3 beschriebene Auswertungsmethode zum Einsatz kommen. In allen hier auftretenden Fällen ist aber keine lineare Abhängigkeit zu beobachten, sondern eine Abflachung bei höheren Katalysatorkonzentrationen. Deswegen kommen die beiden nichtlinearen Auswertungsmethoden aus Kapitel 2.4 zum Einsatz. Sowohl eine Dimerisierung als auch ein vorgelagertes Gleichgewicht können für die nicht proportionale Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit mit der zugegebenen Pyridonmenge verantwortlich sein.

3.3.2 Auswertung unter der Annahme von Dimerisierung

Wie in Kapitel 2.4.1 für die Dimerisierung beschrieben, muss für die Auswertung nicht die beobachtete Geschwindigkeitskonstante k_{obs} gegen die Katalysatorkonzentration $[Kat]_0$ aufgetragen werden, sondern man trägt den Quotienten $k_{obs}/[Amin]$ gegen die Katalysatorkonzentration $[Kat]_0$ auf. Die Gleichung 2.13 beschreibt die in Abbildung 3.17 eingezeichnete Funktion.

$$\frac{k_{obs}}{[Amin]} = k_A \cdot [Amin] + k_{Kat} \cdot \frac{\sqrt{8 \cdot K_D \cdot [Kat]_0 + 1} - 1}{4 \cdot K_D} \quad (2.13)$$

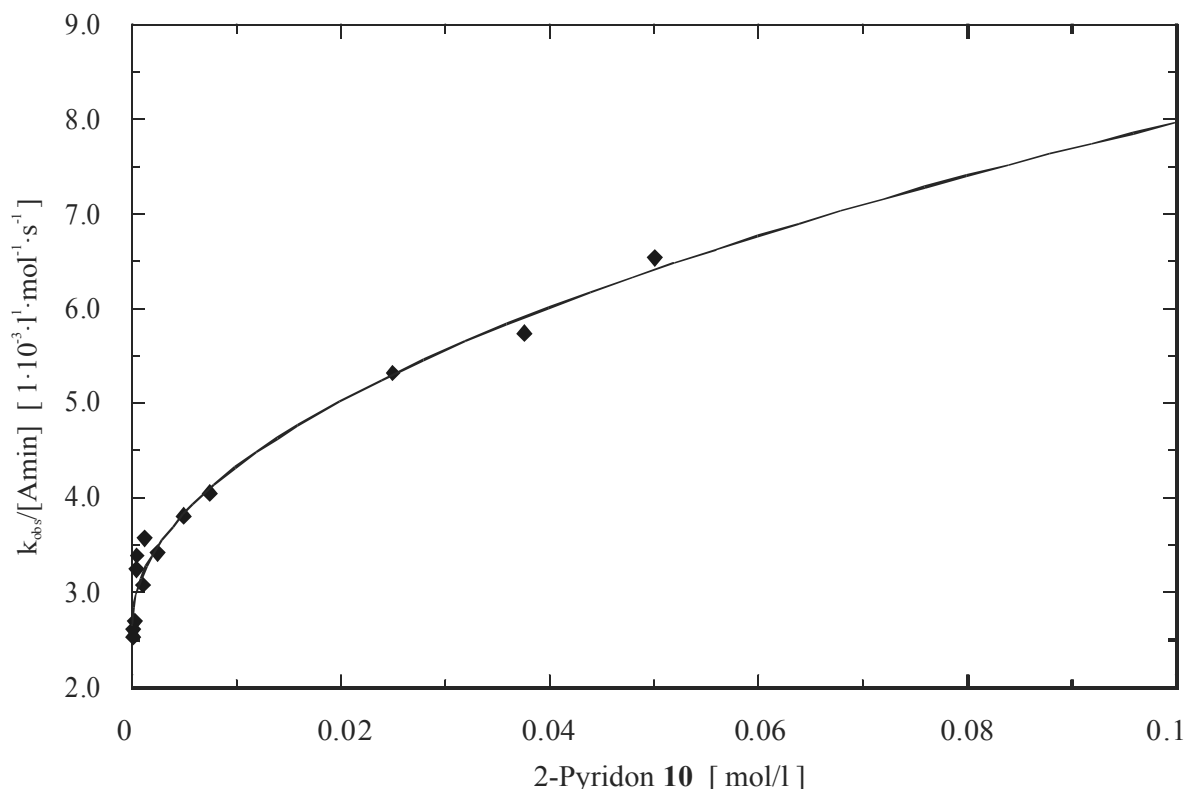


Abbildung 3.17: Auftragung des Quotienten aus beobachteter Geschwindigkeitskonstante und Aminkonzentration $k_{obs}/[Amin]$ gegen die Katalysator-Konzentration $[Kat]$.

Tabelle 3.3: Gleichgewichtskonstante K_D und amin- und katalysatorabhängige Geschwindigkeitskonstanten k_{Kat} , bei $k_A = 1.066 \cdot 10^{-2} l^2 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1}$.

2-Pyridon	k_{Kat} [$l^2 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1}$]	K_D [$l \cdot mol^{-1}$]
1	$(7.76 \pm 0.20) \cdot 10^{-1}$	$(2.30 \pm 0.16) \cdot 10^2$
6 ^[70,84]	$(1.18 \pm 2.72) \cdot 10^1$	$(3.14 \pm 0.15) \cdot 10^5$
7	$(3.84 \pm 0.19) \cdot 10^{-1}$	$(4.44 \pm 0.61) \cdot 10^2$
9	$(2.47 \pm 0.90) \cdot 10^{-1}$	$(4.56 \pm 0.39) \cdot 10^2$
10	(9.11 ± 0.93)	$(1.42 \pm 0.30) \cdot 10^5$

Die erhaltene Kurve bildet die Messwerte gut ab und die auftretenden mittleren Fehler liegen für k_{Kat} sehr niedrig und für K_D noch in einem vertretbaren Rahmen. Die erreichbare Beschleunigung der Reaktion ist, wie man anhand der Kurve sieht, klar begrenzt. Die Dimerisierung verhindert die weitere Beschleunigung durch Zugabe größerer Mengen an Katalysator. Die weiteren Kurven für **1**, **6**, und **9** finden sich in Anhang 10.4. Anhand des

Verhältnisses von k_{Kat} und K_D ist zu erkennen, dass Pyridone mit einer hohen katalytischen Aktivität auch stark zur Dimerenbildung neigen. Eine klare Abhängigkeit der Dimerisierung vom Raumbedarf des Substituenten an Position 6 kann nicht beobachtet werden. Die gute Löslichkeit und damit der breitere Messbereich und die große Aktivität machten das 2-Pyridon **10** für die weiten Messungen als Katalysator attraktiv.

3.3.3 Auswertung unter der Annahme eines vorgelagerten Gleichgewichts

Wie in Kapitel 2.4.2 für das vorgelagerte Gleichgewicht beschrieben, muss die beobachtete Geschwindigkeitskonstante k_{obs} gegen die Katalysatorkonzentration $[Kat]_0$ aufgetragen werden. Die Gleichung 2.23 beschreibt die in Abbildung 3.18 eingezeichnete Funktion.

$$k_{obs} = \frac{k_0}{1 + K_C \cdot [Kat]_0} + \frac{k_{Kat} \cdot K_C \cdot [Kat]_0}{1 + K_C \cdot [Kat]_0} \quad (2.23)$$

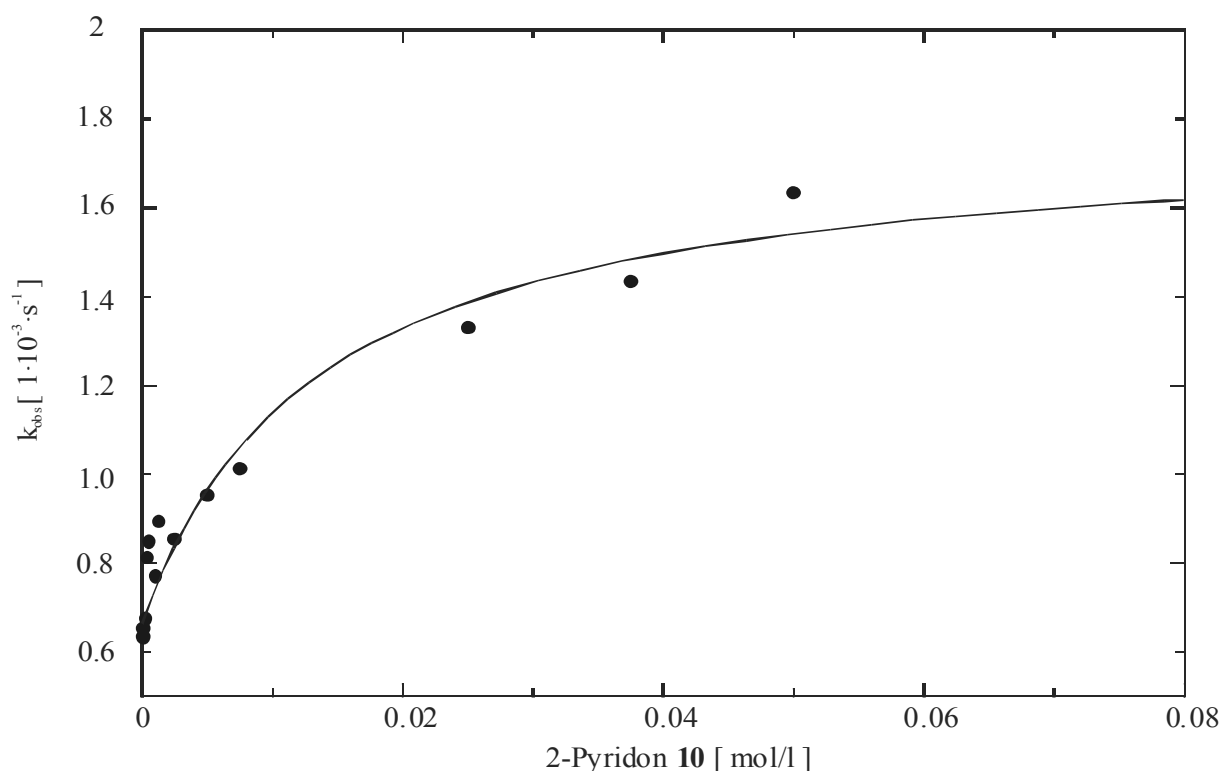


Abbildung 3.18: Auftragung der beobachteten Geschwindigkeitskonstante k_{obs} gegen die Katalysatorkonzentration.

Tabelle 3.4: Gleichgewichtskonstanten K_C und katalysatorabhängige Geschwindigkeitskonstanten k_{Kat} , bei $k_A = 1.066 \cdot 10^{-2} \text{ l}^2 \cdot \text{mol}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$.

2-Pyridon	k_{Kat} [s ⁻¹]	K_C [l·mol ⁻¹]
1	$(2.30 \pm 0.03) \cdot 10^{-3}$	$(8.54 \pm 0.31) \cdot 10^{-2}$
6 ^[70,84]	$(9.82 \pm 0.11) \cdot 10^{-4}$	$(5.83 \pm 0.40) \cdot 10^{-1}$
7	$(1.08 \pm 0.02) \cdot 10^{-3}$	$(1.56 \pm 0.14) \cdot 10^{-1}$
9	$(9.99 \pm 0.08) \cdot 10^{-4}$	$(1.18 \pm 0.06) \cdot 10^{-1}$
10	$(1.46 \pm 0.07) \cdot 10^{-3}$	$(1.46 \pm 0.27) \cdot 10^{-1}$

Die bei k_{Kat} und K_C auftretenden mittleren Fehler liegen immer unter 10 %. Die Funktion ist noch deutlich flacher als die bei der Dimerisierung. Dies ist auch darauf zurückzuführen, dass die freie Esterkonzentration [Ester], die bei Zunahme der Katalysatorkonzentration immer mehr abnimmt und vor allem Ester-Katalysator-Komplex [Ester·Kat*] vorliegt, nicht mehr für die Hintergrundreaktion zur Verfügung steht. Die Werte für k_{Kat} und K_C der Verbindungen **6**, **7**, **9** und **10** liegen sehr dicht zusammen und geben keinen eindeutigen Trend an, wie er durch die schrittweise Vergrößerung des Substituenten zu erwarten wäre. Die weiteren Kurven für **1**, **7**, und **9** finden sich in Anhang 10.4.

3.3.4 Ergebnisbetrachtung

Der Einfluss durch die sterisch deutlich anspruchsvolleren Alkylsubstituenten an Position 6 des Pyridonrings fällt nur sehr gering aus. Die erwartete negative Auswirkung dieser Substituenten auf die katalytische Aktivität ist bei keiner der beiden Auswertungsmethoden zu beobachten. Sowohl die Dimerisierung als auch das vorgelagerte Gleichgewicht begrenzen die Aktivität und damit die Anwendbarkeit der Katalysatoren. Es gibt zwei mögliche Lösungsansätze, um eine höhere katalytische Aktivität zu erreichen: Ein geringeres Maß an Dimerisierung oder ein Ausschalten des vorgelagerten Gleichgewichts würde zu einer deutlich weniger abgeflachten Kurve führen.

4 Kinetische Studien zur Kupplung von Aminosäurederivaten

Es gibt einige Untersuchungen zur Synthese kurzer Di- und Oligopeptide mittels aktivierter Ester.^[92,93] Die ersten Untersuchungen, diese Reaktion durch Imidazol oder 1,2,4-Triazol zu beschleunigen, wurden von *W. Maassen van den Brink*^[7-9] durchgeführt. Von *L. M. Litvinenko*^[48-52] wurde 2-Pyridon (**1**) als Katalysator eingesetzt. Sowohl *N. Nakamizo*^[45-47] als auch *M. Bodanszky*^[43,44] und *R. Geiger*^[53] haben unter anderem 2-Pyridon (**1**) und Derivate zur Synthese von Dipeptiden verwendet. In der Synthese haben diese wenig zur Racemisierung neigenden^[7-9] Kupplungen aber noch kaum Einzug gehalten.^[57,94]

4.1 Kupplung zum *N*-Boc-glycyl-glycinethylester (**14**)

4.1.1 *p*-Nitrophenylester von Aminosäuren als Esterkomponente

Um nun das in Kapitel 3 behandelte katalytische Modell auf die Peptidsynthese übertragen zu können, wurden die Modellverbindungen durch Aminosäuren ersetzt:^[43] das Butylamin (**3**) durch Glycinethylester (**12**) und das *p*-Nitrophenylacetat (**2**) durch *N*-Boc-glycin-*p*-nitrophenylester (**13**). Die Kupplung dieser beiden Substrate ist ein einfaches Beispiel für die Peptidsynthese durch Esteraminolyse, weil die Reaktanden kommerziell verfügbar sind und keine sterische Hinderung vorliegt.

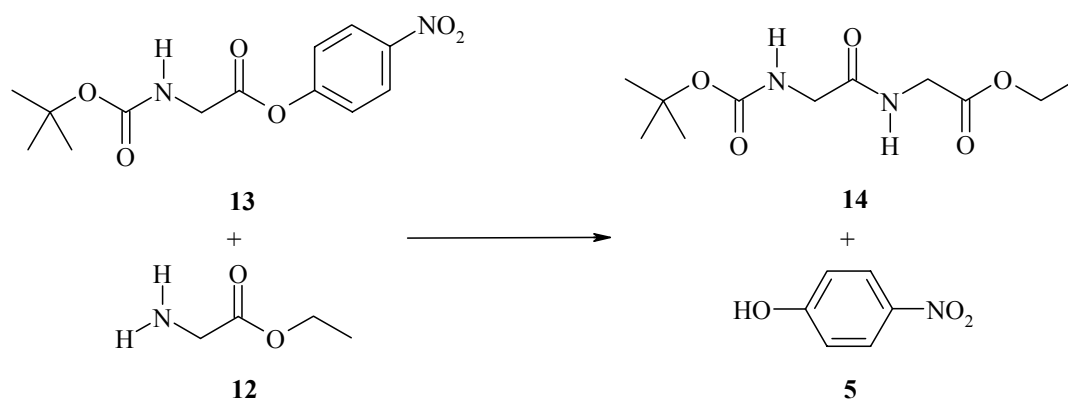


Abbildung 4.1: Aminolysereaktion zwischen dem Ester **13** und dem Amin **12**.

Handhabung und Eigenschaften der Aminosäurederivate unterscheiden sich deutlich von den im ersten Modellsystem verwendeten Substanzen. Der Glycinethylester (**12**) war nur als Hydrochlorid erhältlich und kondensierte nach Freisetzung durch Base rasch zum cyclischen

Piperazin-2,5-dion (**15**).^[95-101] Deshalb war die Aufbewahrung in Substanz nicht möglich, nur in Lösung war **12** ausreichend stabil.

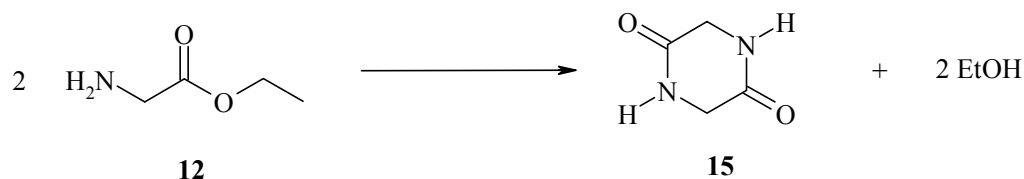


Abbildung 4.2: Cyclisierung des Glycinethylesters (**11**).

N-Boc-glycin-*p*-nitrophenylester (**13**) ist kommerziell verfügbar, aber deutlich instabiler als *p*-Nitrophenylacetat (**2**). Alle verwendeten Lösungen wurden deshalb bei -18 °C gelagert und kurz vor den NMR-Messungen auf Raumtemperatur gebracht.

4.1.2 Synthese der Edukte

Die für diese Versuche benötigten Substanzen sind käuflich erhältlich. Die Freisetzung des Glycinethylesters (**12**) aus dem Hydrochlorid wurde nicht nach der von *P. R. Rony* veröffentlichten Vorschrift^[1,95] durchgeführt, da es dabei sowohl im Lösemittel Ethanol als auch bei der späteren Destillation zur raschen Cyclisierung nach Abbildung 4.2 kommt. Die Freisetzung des Amins mittels 30%iger Natronlauge aus einer konzentrierten Lösung des Glycinethylesterhydrochlorids (**12**-HCl) und anschließende Extraktion mit Diethylether ergibt nach der Entfernung des Lösemittels bei 10-15 °C ein ausreichend sauberes Produkt **12** mit einer Ausbeute von 61%. Für die Synthese der Nitrophenylester gibt es auch eine Reihe literaturbekannter Methoden.^[102-105]

4.1.3 Vorversuche zur Einordnung der Reaktivitäten

Um Informationen über die Reaktivitäten der einzelnen Edukte zu erhalten, wurden auch die Reaktionsgeschwindigkeiten der Umsetzung von Butylamin (**3**) mit *N*-Boc-glycin-*p*-nitrophenylester (**13**) und von Glycinethylester (**12**) mit *p*-Nitrophenylacetat (**2**) gemessen. Die Katalyse durch Pyridone wurde jedoch nicht untersucht. Für die Planung der Kinetik ist die Geschwindigkeit der unkatalysierten Reaktion ein wichtiger Vergleichswert. Die Messungen wurden in ähnlicher Weise durchgeführt wie in Kapitel 3.1.3 beschrieben. Im Reaktionsgemisch sollte die Anfangskonzentration der Esterkomponente 0.050 mol/l und die der Aminkomponente 0.250 mol/l betragen. Dafür wurden die Lösungen beider Ausgangskomponenten in doppelter Konzentration in Deuteriochloroform vorbereitet und

dann vor der NMR-Messung gleiche Volumina gemischt. Für die Auswertung der Messungen wurden die schon in Kapitel 3.1.3 diskutierten Methoden angewandt. Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante erhält man aus dem exponentiellen Abfall der Esterkonzentration oder dem Anstieg der *p*-Nitrophenolkonzentration, die durch Integration der zugehörigen NMR-Signale ermittelt werden können. In diesem Fall wurden die Integrale der aromatischen Signale der *p*-Nitrophenylgruppe ausgewertet. Das Signal des *p*-Nitrophenols (**5**) liegt als Duplett relativ isoliert bei 8.24 ppm und lässt sich gut integrieren. Es wurde wie schon in Kapitel 3.1.3 das Integralverhältnis *I* bestimmt das sich nach folgender Formel berechnet:

$$I = \frac{i(\text{Ester})}{i(\text{Amid}) + i(\text{Ester})} \quad (3.3)$$

Dabei wird die Summe der Integrale *i* des Amids(**14**) und des unumgesetzten Esters (**13**) zur Normierung verwendet.

Tabelle 4.1: Gemessene Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_{obs} für vier Aminolysereaktionen.

	<i>p</i> -Nitrophenylacetat (2)	<i>N</i> -Boc-glycin- <i>p</i> -nitrophenylester (13)
Butylamin (3)	$(6.62 \pm 0.08) \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$	$(5.19 \pm 1.20) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
Glycinethylester (12)	$(4.43 \pm 0.55) \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$	$(1.71 \pm 0.24) \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$

Die Zunahme der beobachteten Reaktionsgeschwindigkeit um einen Faktor von ca. 13 beim Wechsel von *p*-Nitrophenylacetat (**2**) auf *N*-Boc-glycin-*p*-nitrophenylester (**13**) führte dazu, dass weniger als 5 Messungen innerhalb der ersten Halbwertszeit durchgeführt werden konnten. Dadurch ergab sich ein großer Fehler der durch Interpolation einer exponentiellen Kurve an die Messwerte erhaltenen Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_{obs} . Die Abnahme der beobachteten Reaktionsgeschwindigkeit beim Wechsel von Butylamin (**3**) auf Glycinethylester (**12**) um den Faktor 15 verlängerte die Halbwertszeit der Reaktion von etwa einer halben Stunde auf mehrere Tage. Die mangelnde Stabilität der unumgesetzten Edukte hat zur Folge, dass nur Messpunkte innerhalb der ersten Halbwertszeit aufgenommen werden konnten. Auch die Verdunstung des Lösemittels durch die Plastikkappe der NMR-Röhrchen führte zu unzuverlässigen Messwerten bei Langzeitmessungen. Die beobachtete

Beschleunigung bzw. Verlangsamung der zuvor genannten Kombinationen kompensierten sich teilweise bei der Reaktion von Glycinethylester (**12**) mit *N*-Boc-glycin-*p*-nitrophenylester (**13**). Die Halbwertszeit lag nun wieder in einem Bereich von einem Tag, so dass die NMR-spektroskopische Messung eine geeignete Methode zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten ist.

4.1.4 Katalysierte Reaktion

Wie schon in Kapitel 2.2.5 und 2.3 beschrieben, wurde nun untersucht, welchen Einfluss das Pyridon **10** auf die Reaktion hat. Hierzu wurden wiederum kinetische Messungen mit unterschiedlichen Katalysatorkonzentrationen durchgeführt. Die Konzentrationen der Ausgangsprodukte wurden wie im Vorversuch gewählt (Esterkomponente **13**: 0.050 mol/l; Aminkomponente **12**: 0.250 mol/l), um eine Vergleichbarkeit zu garantieren. Die Lösungen in Deuteriochloroform wurden in dreifacher Konzentration hergestellt und direkt vor der Messung vermischt. Dabei sollte die Konzentration des Pyridons **10** zwischen 1 und 0.050 mol/l liegen. Durch Verdünnung von zuvor hergestellten Maßlösungen (0.75 mol/l bzw. 0.150 mol/l) mit Deuteriochloroform konnte die jeweils gewünschte Konzentration genau eingestellt werden. Auch hier wurden wieder die NMR-Signale der aromatischen Protonen beobachtet und die Zu- bzw. Abnahme der zugehörigen Integrale gemessen. Die resultierenden Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten wurden gegen die Konzentration an Pyridon **10** aufgetragen.

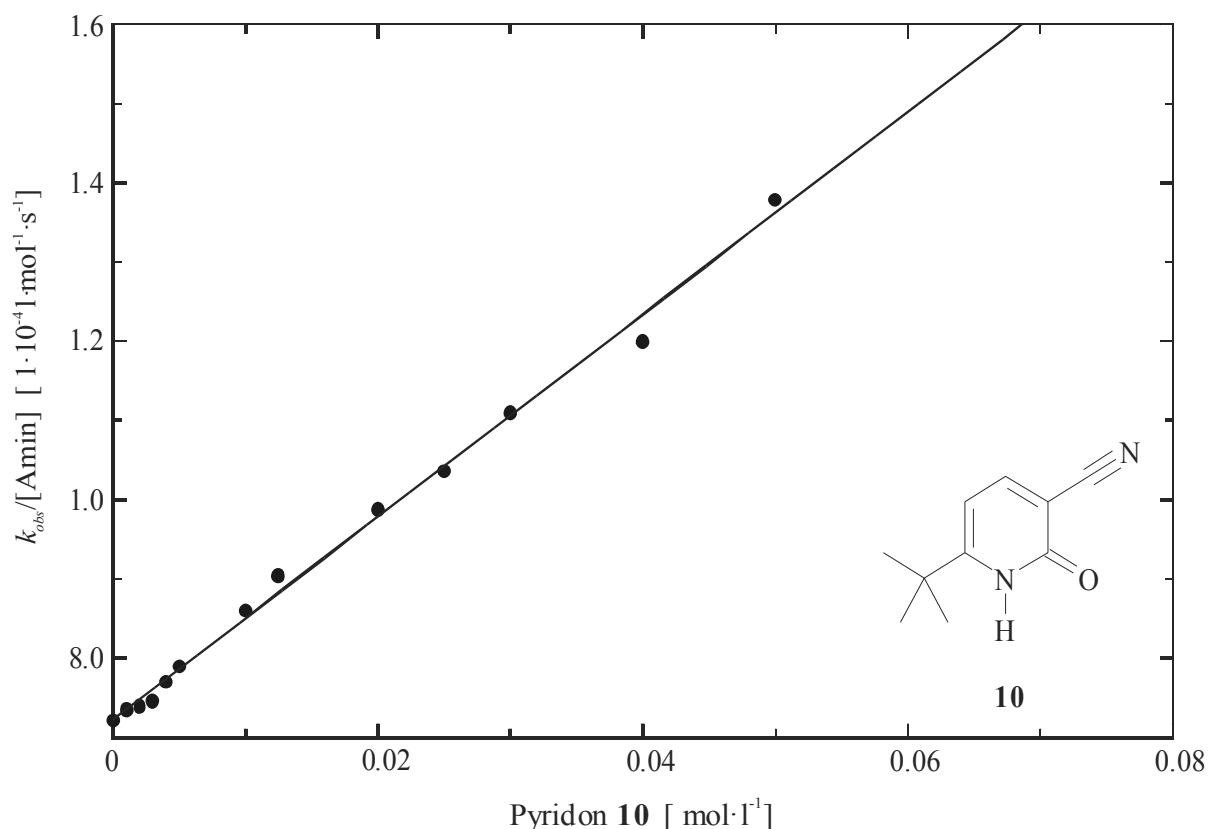


Abbildung 4.3: Auftragung des Quotienten aus beobachteter Geschwindigkeitskonstante und Aminkonzentration $k_{obs}/[Amin]$ gegen die Katalysator-Konzentration.

Die sich hier klar ergebende lineare Abhängigkeit steht in deutlichem Gegensatz zu der unter Kapitel 3.3.2 und 3.3.3 gefundenen nichtlinearen Abhängigkeit. Die Reaktion von Butylamin (**3**) mit *p*-Nitrophenylacetat (**2**) verläuft also nach einem anderen Reaktionsschema als diese Dipeptidsynthese. Die schon aus Kapitel 2.3.2 bekannten Gleichungen sollten auch in diesem Fall gelten.

$$k_{obs} = k_A \cdot [Amin]^2 + k_{Kat} \cdot [Kat] \cdot [Amin] \quad (4.1)$$

Tabelle 4.2: Amin- und katalysatorabhängige Geschwindigkeitskonstanten k_A und k_{Kat} für die Esteraminolyse von **12** (0.25 mol/l) und **13** (0.05 mol/l) in $CDCl_3$ bei 23 °C.

$k_A [l^2 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1}]$	$k_{Kat} [l^2 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1}]$
$(2.89 \pm 0.024) \cdot 10^{-3}$	$(1.28 \pm 0.027) \cdot 10^{-2}$

Der Wert für k_A unterscheidet sich nur geringfügig von dem, der schon vom Vorversuch aus Kapitel 4.1.3 bekannt ist. Die Abweichung liegt im Rahmen der Messgenauigkeit. Die Reaktion lief bei äquimolarer Zugabe von Katalysator, bezogen auf die Esterkomponente **13**, nur etwa doppelt so schnell. Dies ist für eine Anwendung in der Peptidsynthese eine zu geringe Steigerung. Aber es lässt sich zeigen, dass 2-Pyridone eine vielversprechende Substanzklasse sind, um die Aminolysereaktion auch von Aminosäurederivaten zu beschleunigen. Einen möglichen Grund für die hier auftretende lineare Abhängigkeit zwischen Katalysatorkonzentration und beobachteter Reaktionsgeschwindigkeit liefert die Grenzwertbetrachtung von Kapitel 2.4.3. Ist der Faktor $K_C \cdot [\text{Kat}]_0$ deutlich kleiner als 1, ergibt sich eine lineare Abhängigkeit. Erst bei höheren Katalysatorkonzentrationen macht sich der nichtlineare Einfluss bemerkbar. Die Konzentration, bei der dies auftritt, könnte durch den Substratwechsel verschoben worden sein. Folglich würde man, im in der Messung verwendeten Konzentrationsbereich, nur noch lineares Verhalten beobachten. Es ist auch möglich, dass bei diesen Substraten ein anderer Reaktionsmechanismus auftritt, in dem die Komplexierung keine Rolle mehr spielt. Ein so großer Einfluß der Substrate auf die Dimerisierung des Katalysators ist aber eher unwahrscheinlich. Dies ist ein weiterer Grund, weshalb die Dimerisierung der 2-Pyridone als Erklärung für das nichtlineare Verhalten der kinetischen Messungen kaum in Frage kommt.

4.2 Kinetik zur Synthese von *N*-Boc-glycyl-glycinethylester (14)

4.2.1 Phenylester als Esterkomponente

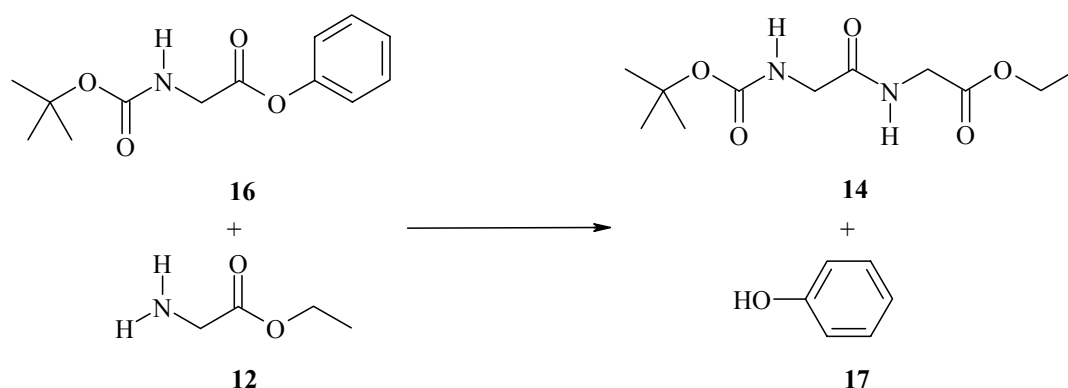


Abbildung 4.4: Aminolysereaktion zwischen dem Ester **16** und dem Amin **12**.

Ein Nachteil der Verwendung von *p*-Nitrophenylestern für die Dipeptidsynthese ist deren hohe Empfindlichkeit gegenüber thermischer Belastung und die schwierige Synthese der Ausgangsverbindungen. Außerdem ist die Aktivierung durch die *p*-Nitrophenylgruppe so hoch, dass der Gewinn durch einen Katalysator nur noch verhältnismäßig gering ist. Die an sich hohe Geschwindigkeit erhöht auch die Hydrolyseempfindlichkeit und ermöglicht unerwünschte Nebenreaktionen. Phenylester sind ebenfalls für die Esteraminolyse aktiviert, sind außerdem einfach zu synthetisieren und stabiler als *p*-Nitrophenylester.^[7,8]

4.2.2 Synthese des Eduktes **16** und des Produktes **14**

Die Synthese des Phenylesters **16** ist über die Umsetzung der Boc-geschützten Carbonsäure mit Triphenylphosphit in Pyridin möglich.^[106,107] Die chromatographische Reinigung ist kein Problem und eine Lagerung bei -18 °C nicht mehr nötig.

Um eine Vergleichssubstanz für die NMR-spektroskopische Untersuchung zur Verfügung zu haben, wird entsprechend Abbildung 4.1 das Produkt **14** dargestellt. Die Reaktion wird in Dichlormethan durchgeführt. Glycinethylester (**12**) wird direkt in der Lösung durch 5 Äquivalente Triethylamin freigesetzt. Das Triethylamin führt durch Basenkatalyse auch zu einer starken Beschleunigung der Reaktion, was sich durch eine sofortige Gelbfärbung der Reaktionslösung bemerkbar macht.

4.2.3 Unkatalysierte Reaktion

Die Reaktion von *N*-Boc-glycin-phenylester (**16**) mit Glycinethylester (**12**) wurde zuerst ohne Pyridon **10** als Katalysator durchgeführt. *N*-Boc-glycin-phenylester (**16**) ist unreaktiver als der *p*-Nitrophenylester **13**, was zu deutlich längeren Halbwertszeiten der Peptidbildung führt. Dies ist auf den geringeren elektronenziehenden Effekt des Phenylrests im Vergleich zu dem *p*-Nitrophenylrest zurückzuführen. Dadurch wird der nukleophile Angriff am Carbonylkohlenstoff erschwert und die Reaktion verläuft deutlich langsamer. Die Gültigkeit des zuvor angewandten Geschwindigkeitsgesetzes muss deshalb überprüft werden.

$$k_{obs} = k_{A'} \cdot [\text{Amin}] + k_A \cdot [\text{Amin}]^2 \quad (3.4)$$

Bisher war in allen Fällen der Term $k_{A'} \cdot [\text{Amin}]$ zu vernachlässigen. Für die Geschwindigkeit der Reaktion war nur der Term $k_A [\text{Amin}]^2$ verantwortlich, was durch die katalytische Übertragung eines Protons durch das zweite Aminmolekül erklärt wurde. Es wurde nun ein ähnliches Experiment angestellt wie schon in Kapitel 3.1.5 und 3.1.6 beschrieben. Es ist nötig, die Reaktion sowohl bei variablen Ester- als auch Aminkonzentrationen durchzuführen.

Wegen der langen Halbwertszeiten wurden über mehrere Tage hinweg immer wieder NMR-Spektren aufgenommen. Anders als unter 3.1 können in diesem Fall nicht mehr die Signale der Phenylgruppe ausgewertet werden, da sowohl die Signale des Phenylesters **16** und des entstehenden Phenols **17** zu dicht beieinander liegen. Dagegen sind die Signale der CH₂-Gruppen von *N*-Boc-glycin-phenylester (**16**) und des entstehenden Dipeptides **14** (Dupletts bei 3.85 ppm und 4.05 ppm) günstig für die Auswertung. Die Veränderung der Integrale wird nun gegen die Zeit aufgetragen und aus dem exponentiellen Abfall die Geschwindigkeitskonstante extrapoliert.

Bei den erforderlichen langen Messzeiten ist das Verdunsten des Lösemittels ein Problem, das durch spezielle Kunststoffkappen für NMR-Röhrchen teilweise behoben werden kann. Die Feldstärke des NMR-Magneten bleibt über mehrere Tage hinweg nicht vollkommen stabil und auch die automatische Korrektur der Feldstärke (shimming) liefert nicht immer dieselben Ergebnisse. Durch die sich verschiebende Phase sind die Integrale nicht so stabil wie bei kurzfristigeren Messungen. Bei niedrigen Konzentrationen verschlechtert sich überdies noch das Signal-Rausch-Verhältnis, was auch zu größeren Fehlern in der Messung führt. Trägt man die Anfangskonzentration des Amins **12** gegen die beobachtete Geschwindigkeitskonstante k_{obs} auf, so sollte sich nach Gleichung 3.4 ein parabelförmiger Verlauf ergeben.

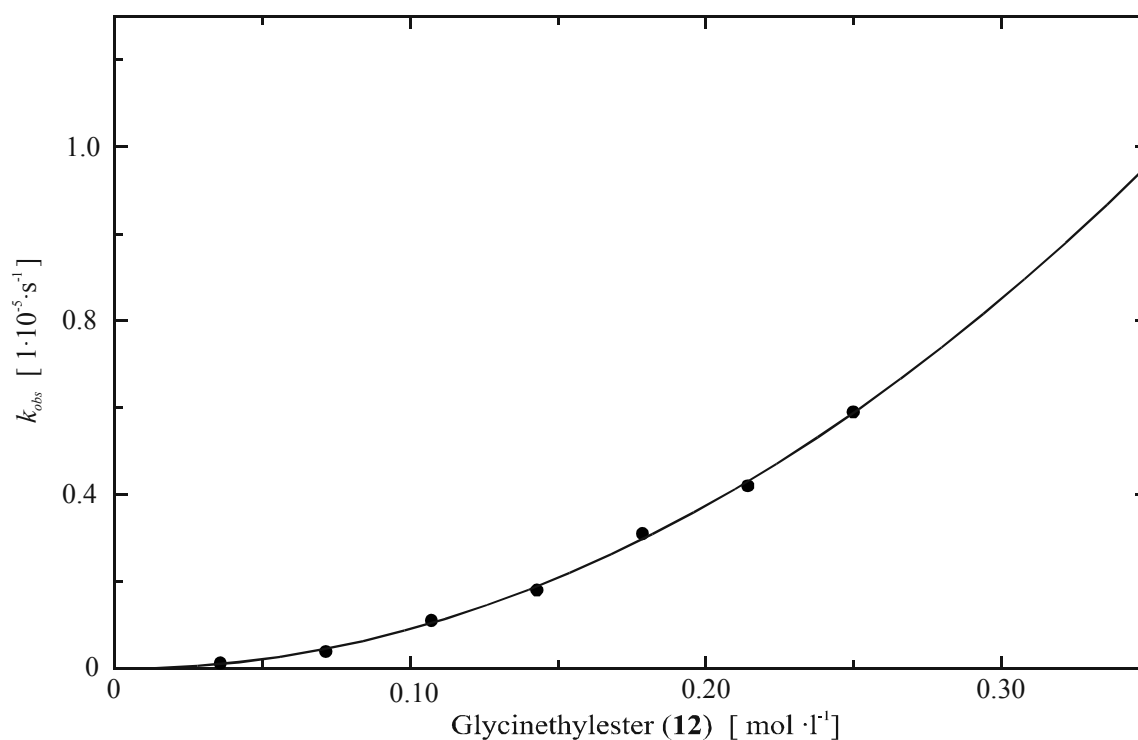


Abbildung 4.5: Reaktionsgeschwindigkeiten k_{obs} bei einer Startkonzentration des *N*-Boc-glycin-phenylester (16) von 0.021 mol/l bei der Reaktion mit Glycinethylester (12) in CDCl₃ bei 23 °C.

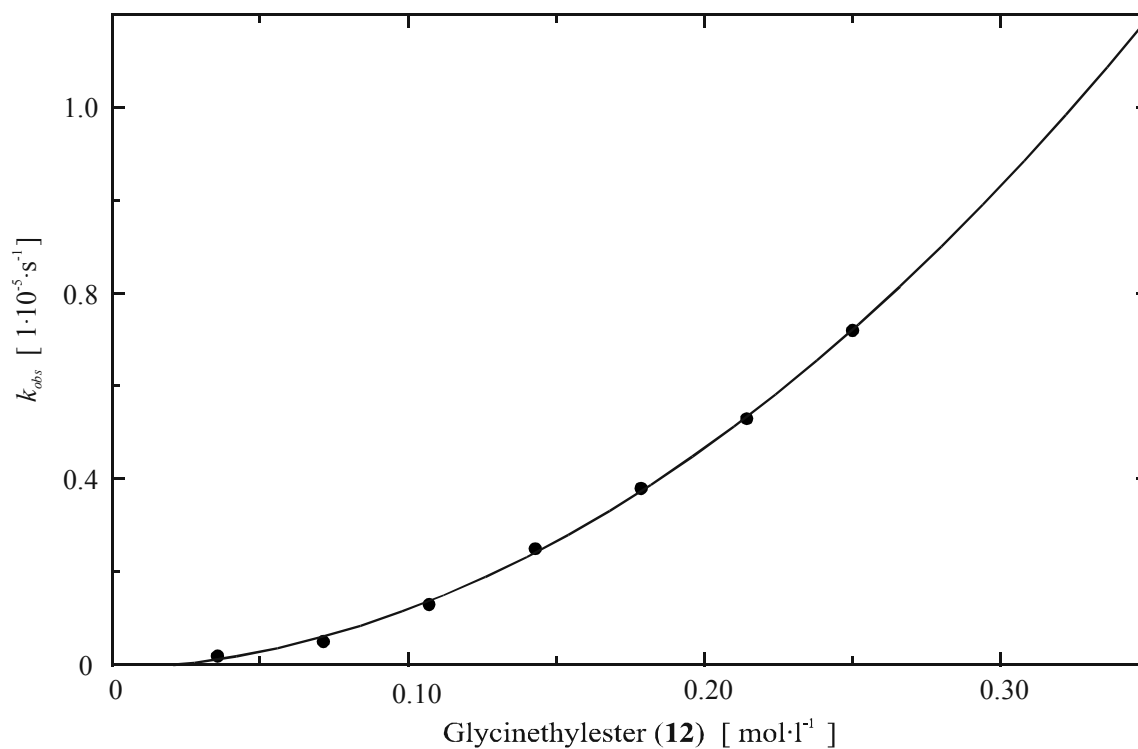


Abbildung 4.6: Reaktionsgeschwindigkeiten k_{obs} bei einer Startkonzentration des *N*-Boc-glycin-phenylester (16) von 0.035 mol/l bei der Reaktion mit Glycinethylester (12) in CDCl₃ bei 23 °C.

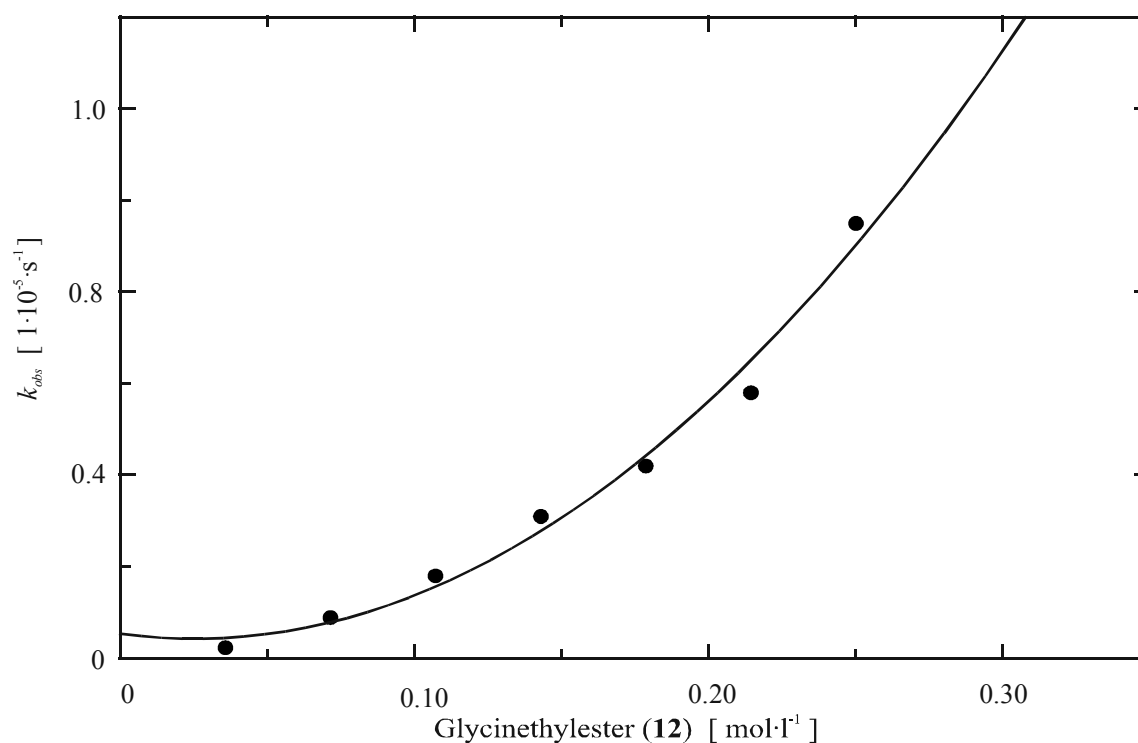


Abbildung 4.7: Reaktionsgeschwindigkeiten k_{obs} bei einer Startkonzentration des *N*-Boc-glycin-phenylester (16) von 0.050 mol/l bei der Reaktion mit Glycinethylester (12) in $CDCl_3$ bei 23 °C.

Wie im Kapitel 3.1.5 beschrieben wird auch hier dieselbe Formel zugrunde gelegt.

$$k_{obs} = k_{A'} \cdot [Amin] + k_A \cdot [Amin]^2 + k_{Null} \quad (3.5)$$

Tabelle 4.3: Geschwindigkeitskonstanten k_A , $k_{A'}$ und k_{Null} für verschiedene Esterkonzentrationen 16.

	k_A [l ² ·mol ⁻² ·s ⁻¹]	$k_{A'}$ [l·mol·s ⁻¹]	k_{Null} [s ⁻¹]
0.021 mol/l	$(9.51 \pm 0.90) \cdot 10^{-5}$	$(-2.10 \pm 0.26) \cdot 10^{-7}$	$(-1.85 \pm 1.64) \cdot 10^{-8}$
0.035 mol/l	$(1.08 \pm 0.78) \cdot 10^{-4}$	$(2.40 \pm 2.28) \cdot 10^{-6}$	$(6.27 \pm 0.14) \cdot 10^{-6}$
0.050 mol/l	$(1.70 \pm 0.43) \cdot 10^{-4}$	$(-8.76 \pm 12.4) \cdot 10^{-6}$	$(5.34 \pm 7.78) \cdot 10^{-7}$

Auch hier gelten die schon in Kapitel 3.1.5 diskutierten Annahmen. Die mittleren Fehler für $k_{A'}$ und k_{Null} liegen in derselben Größenordnung oder sind größer als die Konstanten selbst. Dies macht es schwer, die Konstanten genau festzulegen. Nur eine wesentlich größere Anzahl an Messpunkten würde hier Klarheit bringen. Bei einer Aminkonzentration von 0.250 mol/l und einer Esterkonzentration von 0.035 mol/l ergibt der quadratische Term $6.75 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, wohingegen der lineare Term $6.0 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ ergibt. Für weitere Messungen reichen die

Ergebnisse jedoch aus, den Term k_A' zu vernachlässigen. Die Geschwindigkeitsgesetze, die für die Reaktion angenommen wurden, treffen innerhalb der Messgenauigkeit auch zu.

Nach einer erneuten Berechnung von k_A , ohne die zu vernachlässigenden Terme für k_A' und k_{Null} , ergeben sich nun die folgenden Werte für k_A :

Tabelle 4.4: Geschwindigkeitskonstante k_A für verschiedene Esterkonzentrationen an **16**.

[Ester 16] [mol/l]	k_A [l ² ·mol ⁻² ·s ⁻¹]
0.021	$(9.36 \pm 0.10) \cdot 10^{-5}$
0.035	$(1.16 \pm 0.0097) \cdot 10^{-4}$
0.050	$(1.42 \pm 0.050) \cdot 10^{-4}$

4.2.4 Katalysierte Reaktion

Die kinetischen Messungen zur katalysierten Reaktion wurden nun wie schon in Kapitel 3.3 durchgeführt. Auch hier wurde wieder das Pyridon **10** verwendet. Die Konzentration des Glycinethylesters (**12**) betrug 0.250 mol/l und die des *N*-Boc-glycin-phenylesters (**16**) 0.050 mol/l. Die NMR-Messungen wurden nur bis zu einem Umsatz von etwa 75% durchgeführt.

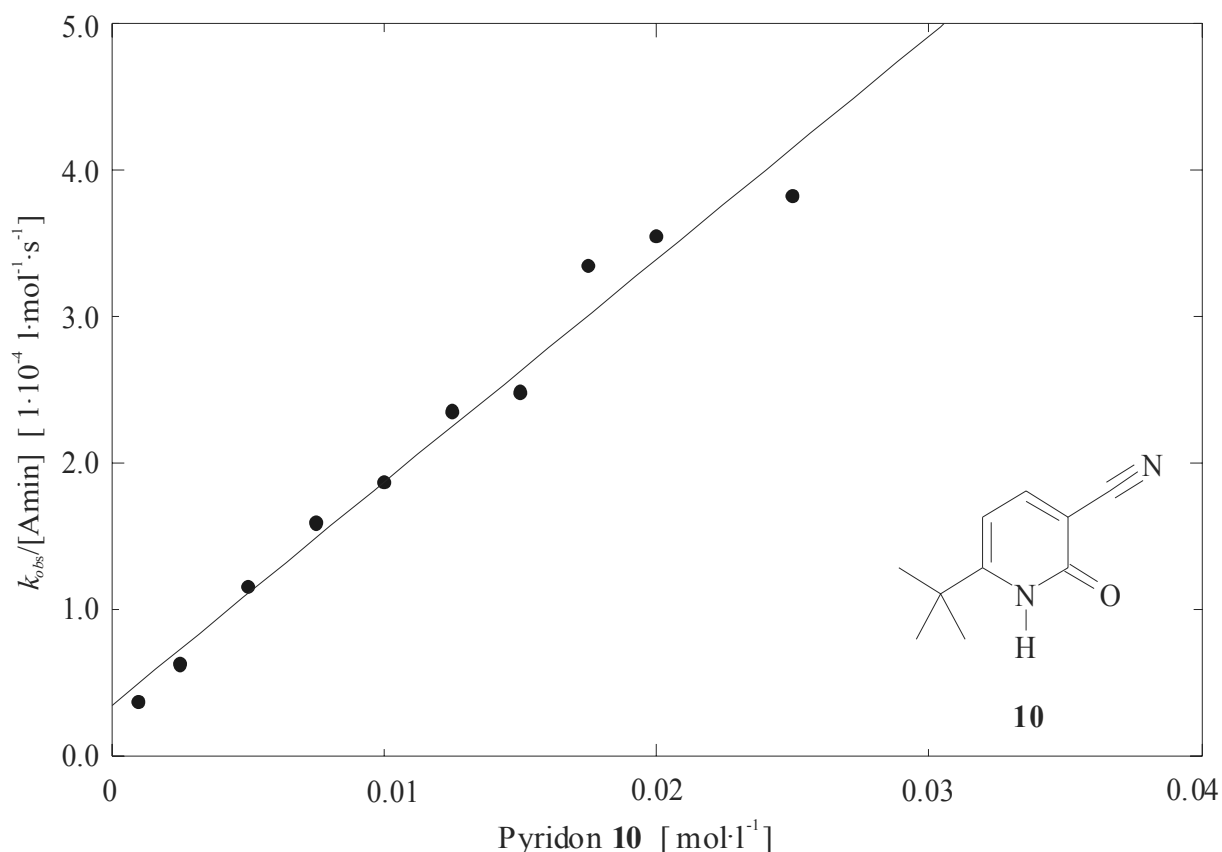


Abbildung 4.8: Auftragung des Quotienten aus beobachteter Geschwindigkeitskonstante und Aminkonzentration $k_{obs}/[Amin]$ gegen die Katalysator-Konzentration $[Kat]$.

Tabelle 4.5: Amin- und katalysator-abhängige Geschwindigkeitskonstanten für die Aminolyse von **12** (0.25 mol/l) und **16** (0.05mol/l) in $CDCl_3$ bei 23 °C.

$k_A [l^2 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1}]$	$k_{Kat} [l^2 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1}]$
$(1.41 \pm 0.47) \cdot 10^{-4}$	$(1.52 \pm 0.085) \cdot 10^{-2}$

Danach erhält man bei einer Zugabe von 2 mol% Katalysator schon eine Beschleunigung der Reaktion auf etwa die doppelte Geschwindigkeit. Die Reaktionsgeschwindigkeit der *p*-Nitrophenylester würde bei weiterer Zugabe an Katalysator erreicht werden. Die Anwendung dieser Methode zur Synthese von Dipeptiden sollte nun bei anderen Substraten überprüft werden. Um die Auswirkungen sterisch anspruchsvoller Gruppen auf die Esteraminolyse zu untersuchen, wurde die Reaktion mit anderen Aminosäuren durchgeführt.

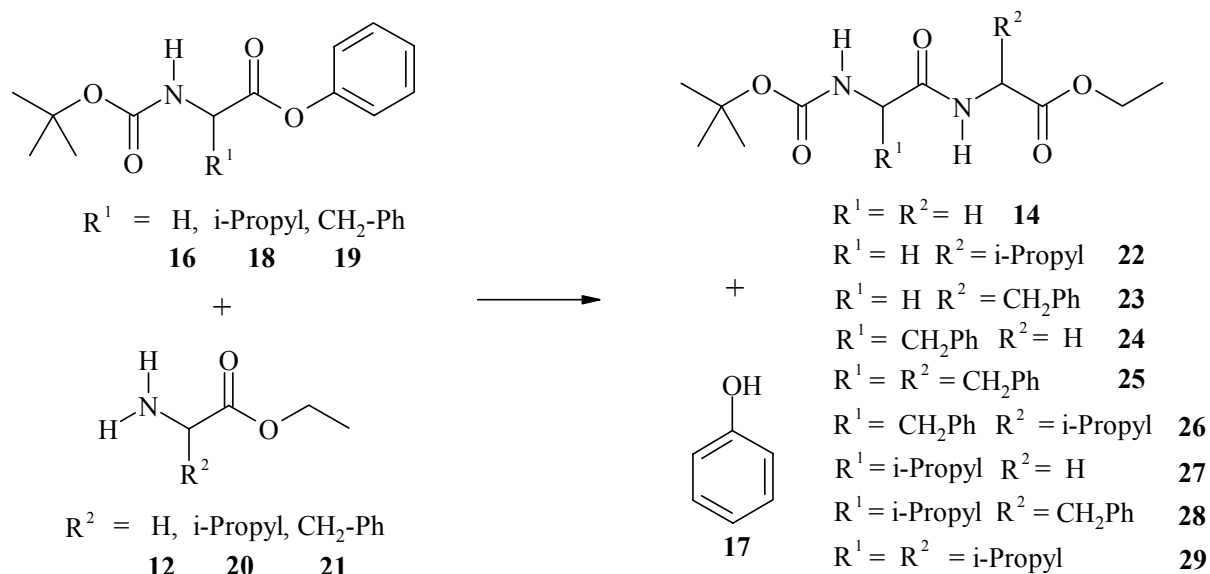


Abbildung 4.8: Auswahl möglicher Aminosäurederivate für die Kupplung zu einem Dipeptid.

Phenylalanin wurde gewählt, um eine UV-absorbierende Gruppe im Molekül unterzubringen. Die Isopropylgruppe der Aminosäure Valin ist sterisch noch anspruchsvoller. Es wurden nun die Phenylester der *N*-BOC geschützten Aminosäuren Glycin **16**, D/L-Valin **18** und D/L-Phenylalanin **19** jeweils mit den Ethylestern von Glycin **12**, D/L-Valin **20** und D/L-Phenylalanin **21** umgesetzt.

4.2.5 Synthese der Edukte

Die käuflichen Phenylester **16**, **18** und **19** sind auch über die Synthese analog zu Kapitel 4.2.2 zugänglich.^[106-107] Die Ethylester **20** und **21** wurden durch einfache Umsetzung der Aminosäuren mit Thionylchlorid in Ethanol hergestellt.^[108]

4.2.6 Kinetik

Durch die Ähnlichkeit zwischen den eingesetzten Edukten und den entstehenden Produkten sind die Unterschiede der chemischen Verschiebungen im ¹H-NMR-Spektrum nur gering. Dies führt im Falle von aufgespaltenen Signalen zu Überlagerungen. Die Phenylprotonen bilden bei 7.20 – 7.40 ppm ein Multipllett, in dem keine Zuordnung mehr möglich ist. Die Wanderung des Amin-/Ammonium-Signals wird durch zahlreiche andere Signale verdeckt, was auch diese Auswertungsmethode deutlich erschwert.

Die langen Messzeiten von fast einem Monat führten zu weiteren Problemen. Die Stabilität der Reaktionsmischungen war nicht vollständig gewährleistet. Sowohl durch langsame Verdunstung als auch Oxidationsreaktionen, die sich durch langsame Braunfärbung zeigten, änderten sich die Bedingungen während der Reaktion. Aus diesem Grund sind die sich ergebenden Geschwindigkeitskonstanten nur sehr ungenau, geben aber eine Größenordnung an.

Tabelle 4.6: k_{obs} gemessen bei der unkatalysierten Reaktion der Aminkomponenten **12**, **20** und **21** (0.25 mol/l) mit den Esterkomponenten **16**, **18** und **19** (0.05mol/l) in $CDCl_3$ bei 23 °C.

	<i>N</i> -Boc-Glycinphenylester (16)	<i>N</i> -Boc-Valinphenylester (18)	<i>N</i> -Boc-Phenylalaninphenylester (19)
Glycinethylester (12)	$8.82 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ [a]	Keine Reaktion zu beobachten.	$5.37 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ [b] ($\pm 4.01 \cdot 10^{-9} \text{ s}^{-1}$)
Valinethylester (20)	$2.66 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ [b] ($\pm 2.02 \cdot 10^{-9} \text{ s}^{-1}$)	Keine Reaktion zu beobachten.	Keine Reaktion zu beobachten.
Phenylalaninethylester (21)	$3.05 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ [b] ($\pm 2.50 \cdot 10^{-9} \text{ s}^{-1}$)	Keine Reaktion zu beobachten.	Keine Reaktion zu beobachten.

[a] aus Tabelle 4.4 berechnet. [b] aus Messungen ohne Zusatz von Katalysator.

Die Reaktion von *N*-Boc-Phenylalaninphenylester (**19**) mit Glycinethylester (**12**) war selbst nach 30 Tagen noch nicht vollständig abgelaufen.

Tabelle 4.7: k_{obs} gemessen bei der mit $5.0 \cdot 10^{-3}$ mol/l Pyridon **10** katalysierten Reaktion der Aminkomponenten **12**, **20** und **21** (0.25 mol/l) mit den Esterkomponenten **16**, **18** und **19** (0.05mol/l) in $CDCl_3$ bei 23 °C.

	<i>N</i> -Boc-Glycinphenylester (16)	<i>N</i> -Boc-Valinphenylester (18)	<i>N</i> -Boc-Phenylalaninphenylester (19)
Glycinethylester (12)	$2.79 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ [a]	Keine Reaktion zu beobachten.	$5.66 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ [b] ($\pm 6.28 \cdot 10^{-9} \text{ s}^{-1}$)
Valinethylester (20)	$3.62 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ [b] ($\pm 3.84 \cdot 10^{-9} \text{ s}^{-1}$)	Keine Reaktion zu beobachten.	$3.16 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ [b] ($\pm 4.22 \cdot 10^{-10} \text{ s}^{-1}$)
Phenylalaninethylester (21)	$3.38 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ [b] ($\pm 2.46 \cdot 10^{-9} \text{ s}^{-1}$)	Keine Reaktion zu beobachten.	$5.31 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ [b] ($\pm 7.37 \cdot 10^{-10} \text{ s}^{-1}$)

[a] aus Tabelle 4.4 berechnet. [b] aus Messungen unter Zusatz von $5.0 \cdot 10^{-3}$ mol/l Pyridon **10**.

Aus den Werten aus Tabelle 4.6 und 4.7 lassen sich nun die Werte für k_A und k_{Kat} mittels der Gleichung 4.1 berechnen.

Tabelle 4.8: k_{obs} berechnet aus der mit $5.0 \cdot 10^{-3}$ mol/l Pyridon **10** katalysierten Reaktion Aminosäurekomponenten **12**, **20** und **21** (0.25mol/l) mit den Esterkomponenten **16** und **19** (0.05mol/l) in $CDCl_3$ bei 23 °C.

	<i>N</i> -Boc-Glycinphenylester (16)		<i>N</i> -Boc-Phenylalaninphenylester (19)	
	k_A [$l^2 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1}$]	k_{Kat} [$l^2 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1}$]	k_A [$l^2 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1}$]	k_{Kat} [$l^2 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1}$]
Glycinethylester (12)	$1.41 \cdot 10^{-4}$ [a]	$1.52 \cdot 10^{-2}$ [a]	$8.59 \cdot 10^{-6}$ [b]	$2.32 \cdot 10^{-5}$ [b]
Valinethylester (20)	$4.26 \cdot 10^{-6}$ [b]	$7.68 \cdot 10^{-5}$ [b]	-	$2.53 \cdot 10^{-5}$ [b]
Phenylalanin- ethylester (21)	$4.88 \cdot 10^{-6}$ [b]	$2.64 \cdot 10^{-5}$ [b]	-	$4.28 \cdot 10^{-5}$ [b]

[a] aus Tabelle 4.4 berechnet. [b] aus Tabelle 4.6 und 4.7 berechnet.

Um zu beobachten, ob es bei höheren Temperaturen zu einer Reaktion zwischen *N*-Boc-valinphenylester **18** und Valinethylester **20** kommt, wurden zwei NMR-Röhrchen mit der Reaktionsmischung abgeschmolzen. Eines der Röhrchen enthielt nur die beiden Edukte, in das andere wurden zusätzlich $5.0 \cdot 10^{-3}$ mol/l an Pyridon **10** zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für einen Tag auf 150 °C erhitzt. In den NMR-Spektren ist kein neues Signal zu erkennen. Es ist zu vermuten, dass es wegen der starken sterischen Hinderung nicht zu einer Peptidkupplung kommt. Eine weitere Erhöhung der Temperatur ist wegen des starken Druckanstiegs innerhalb des NMR-Röhrchens und der starken Braunfärbung der Lösung nicht sinnvoll.

4.2.7 Ergebnisbetrachtung

Die Beschleunigung der Esteraminolyse durch das Pyridon **10** liegt nur bei der schnellsten Reaktion aus den Tabellen 4.5 und 4.6 bei einem Faktor von 3-4, bei den weitaus langsameren Reaktionen liegt der Faktor unterhalb von 2, was die Anwendung dieser Synthese, unter den für die Kinetik gewählten Reaktionsbedingungen, für den Aufbau von Peptiden ungeeignet macht. Durch Wechsel auf ein polareres Medium^[58] beschleunigt sich die Reaktion und ist für eine Anwendung dann besser geeignet.

5 Chirale Katalysatoren für die Esteraminolyse

Die in Kapitel 4 beschriebenen Versuche zeigen, dass 2-Pyridone wie **1** als Katalysatoren für die Synthese von Peptiden geeignet sind. Für den Aufbau von chiralen Peptiden wäre ein chiraler Katalysator von Vorteil. Sollte eine kinetische Racematspaltung möglich sein, so könnte man racemische Substrate einsetzen und würde dabei überwiegend nur ein Produkt erhalten. Bei natürlichen Aminosäuren ist es einfach, sich aus dem chiralen Pool zu bedienen oder sie durch enzymatische Racematspaltung zu erhalten. Überdies gibt es hier auch die Möglichkeit, die Peptidknüpfung mithilfe von Enzymen durchzuführen. Bei nicht-natürlichen Aminosäuren gibt es dagegen keine Möglichkeit, auf bewährte enzymatische Methoden zur Racematspaltung und Peptidkupplung zurückzugreifen. Enzymatische Verfahren sind auf Wasser als Medium angewiesen; Esteraminolysereaktionen hingegen laufen auch in unpolaren Lösemitteln wie Chloroform ab.

5.1 Chirales 2-Pyridon als Katalysator

5.1.1 Syntheseplanung

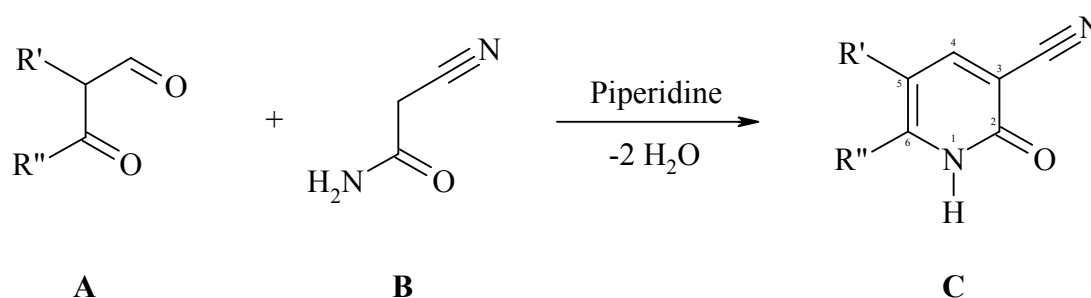


Abbildung 5.1: Syntheschema für substituierte 2-Pyridone. Mit beliebigen Alkyl- und Arylresten R' und R''.

Die Synthesemethode nach *J. B. Paine III* ^[86] lässt die Einführung der Reste R' und R'' in 5- und 6-Position des 2-Pyridons (**1**) zu. Diese Möglichkeit wurde schon von *R. P. Mariella* ^[109,110] genutzt und so scheint dies eine vielversprechende Methode zu sein, um einen chiralen Rest einzuführen und ein chirales Pyridon herzustellen. Der Abstand zwischen den für die Katalyse entscheidenden Positionen 1 und 2 und dem chiralen Kohlenstoffatom sollte nicht zu groß sein, um eine maximale Übertragung der chiralen Information zu gewährleisten. Deshalb sollte das chirale C-Atom in der Nähe der Position 6 stehen.

Es gibt nun zwei Methoden, Chiralität in das Molekül einzuführen. Das Stereozentrum kann bereits in der Dicarbonylverbindung **A** enthalten sein oder nach der Kondensation zum Pyridon durch geeignete Modifikation des Rests R'' erhalten werden.

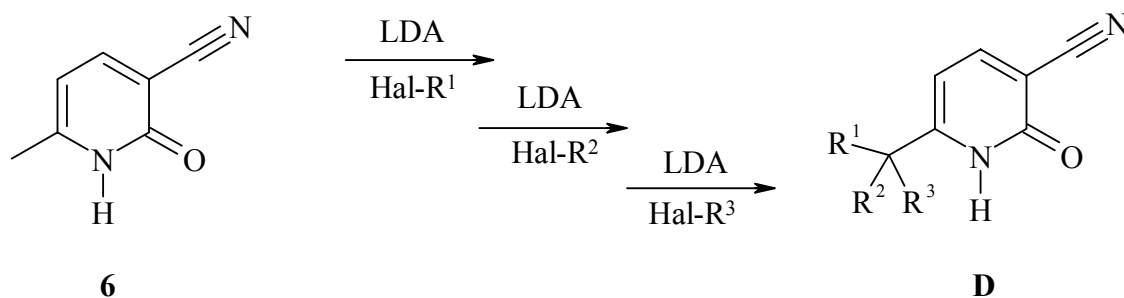


Abbildung 5.2: Syntheseschema für chiral substituierte 2-Pyridone.

Die zweite Methode könnte vom einfachen methylsubstituierten Cyanopyridon, das von *L. J. Binovi*^[76] synthetisiert wurde, ausgehen.^[88-90] Durch zweifache Deprotonierung^[111] und anschließende Reaktion mit einem Halogenalkan kann ein Alkylrest eingeführt werden.^[85] Bei dreifacher Wiederholung kann so ein Kohlenstoff mit vier verschiedenen Resten synthetisiert werden. Für die stereoselektive Synthese eines der Produkt-Enantiomere gibt es keine Angaben in der Literatur. So bleibt nur die Trennung der beiden Enantiomere durch Kristallisation oder Chromatographie. Die erste Methode geht von einer chiralen Dicarboxylverbindung aus, die sich leicht durch Formylübertragung aus einem chiralen Methylketon und einem Ameisensäureester darstellen lässt. Das chirale Methylketon ist wiederum durch Methylierung der entsprechenden Carbonsäure zugänglich. Eine mögliche Carbonsäure wurde schon von *F. W. A. M. Miessen* durch chirale Umkristallisation mit Chinin in die Enantiomere aufgetrennt.^[112]

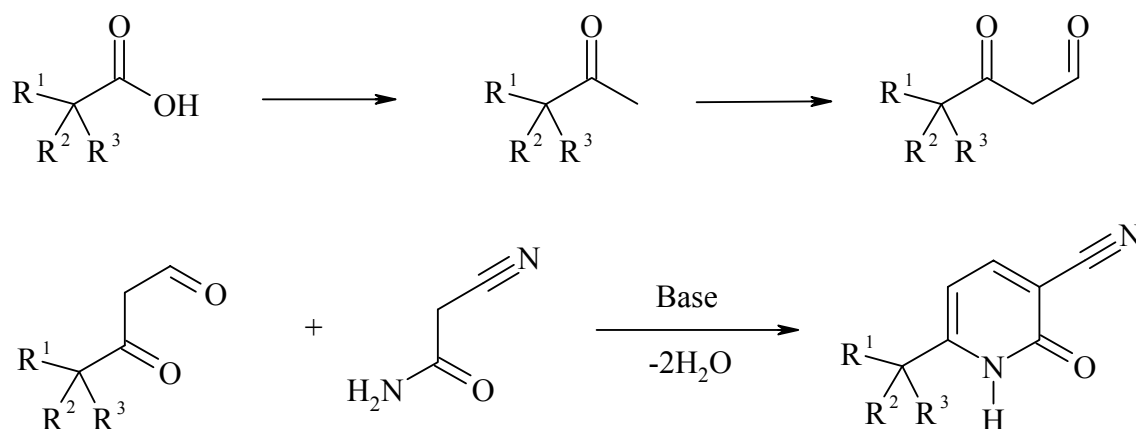


Abbildung 5.3: Syntheseschema für substituierte 2-Pyridone. R¹, R² und R³ Alkyl- und Arylreste.

Trotz der siebenstufigen Synthese scheint die erste Methode am aussichtsreichsten, um das Synthesziel zu erreichen. Die zweite dreistufige Synthesemethode ist wegen der ungeklärten Enantiomerentrennung der chiralen Pyridone deutlich aufwändiger. Die Reste R^1 , R^2 und R^3 werden so gewählt werden, dass das Produkt ein Stereozentrum enthält, die Synthese jedoch unkompliziert bleibt. Hierfür bietet sich an, je einen Methyl-, Ethyl- und Phenylrest zu wählen.

5.1.2 Synthese

Benzylcyanid (**30**) wurde zuerst mit LDA in THF deprotoniert und mit Ethyliodid umgesetzt. Eine zweite Deprotonierung mit LDA und Umsetzung mit Methyljodid ergab das 2-Methyl-2-phenyl-butannitril (**32**).^[113] Die Ausbeute betrug 70% für den ersten und 95% für den zweiten Schritt.

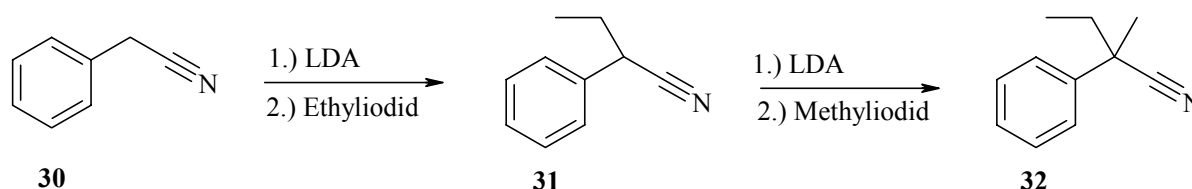


Abbildung 5.4: Einfügen der Ethyl- und Methylgruppe.

Die Verseifung der Nitrilgruppe musste wegen der sterischen Hinderung bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden. Mit 10 Äquivalenten Natriumhydroxid erfolgte bei 160 °C in Glycerin eine fast vollständige Umsetzung zum Natriumsalz der Carbonsäure (**33**) mit einer Ausbeute von 93%.

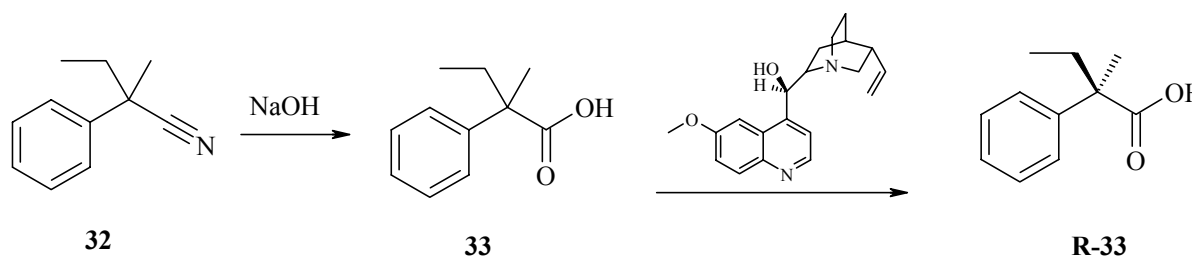


Abbildung 5.5: Verseifung des Nitrils **32** und chirale Kristallisation der Carbonsäure **33**.

Durch mehrfaches Ausschütteln mit Ether wurden nicht umgesetztes 2-Methyl-2-phenylbutannitril (**32**) und andere organische Verunreinigungen entfernt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure fiel die Carbonsäure (**33**) in Form farbloser Kristalle aus. Nach *F. W. A. M.*

Miesen^[112] wurde nun die racemische Carbonsäure mit einem Äquivalent (-)-Chinin in einer Ethanol-Wasser-Mischung (5:2) gelöst. Beim Abkühlen auf 0 °C fiel das Salz der (2R)-2-Methyl-2-phenyl-butancarbonsäure (**R-33**) aus. Die Konfiguration wurde analog zu den Literaturwerten über Drehwertbestimmung bestimmt.^[112] Durch mehrfaches fraktioniertes Kristallisieren lässt sich ein Enantiomerenüberschuss von 98% erreichen bei einer Ausbeute von 53%. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch NMR-Spektroskopie ist bei der nächsten Stufe möglich. Auf dieser Stufe wurde der Drehwert bestimmt, der bei -27.9° lag.^[112]

Die Carbonsäure **R-33** wurde mit Thionylchlorid zum Säurechlorid **R-34** mit einer Ausbeute von 94% umgesetzt.

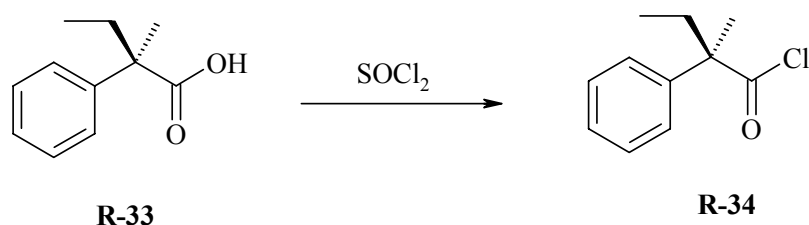


Abbildung 5.6: Darstellung des Säurechlorids **R-34**.

Der Enantiomerenüberschuss wurde durch Kondensation einer kleinen Menge des Säurechlorids **R-34** mit (S)-1-Phenyl-1-ethylamin bestimmt. Die entstehenden Diastereomere **R,S-35** unterscheiden sich deutlich in ihrem NMR-Spektrum und durch Integration der Wasserstoffsignale der Ethylgruppen (**R,S-35** 0.81 bzw. **S,S-35** 0.76 ppm) ließ sich der Enantiomerenüberschuss bestimmen. Beim Vergleich der Integrale ergab sich ein Verhältnis von etwa 99 zu 1.^[113]

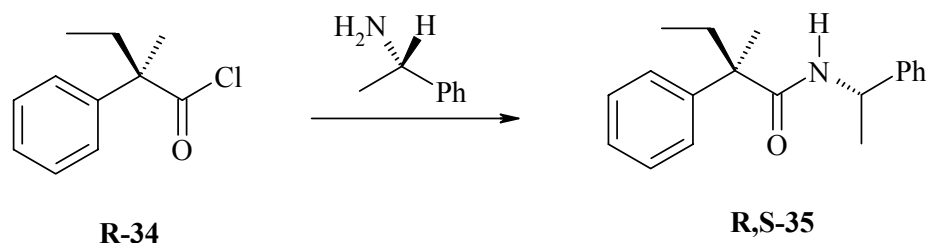


Abbildung 5.7: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **34**.

Die Umwandlung eines Säurechlorids in ein Methylketon ist durch Umsetzung mit verschiedenen metallorganischen Methylverbindungen möglich. Eine Umsetzung mit dem aus

Methylolithium und Kupfer(I)iodid hergestellten Cuprat ergab vor allem den zweifach methylierten Alkohol und nach wässriger Aufarbeitung unumgesetzte Carbonsäure **R-33**. Ein alternativer Weg führt über das *in situ* gebildete Cuprat. Hierzu wurde das Kupfer(I)iodid zunächst in der etherischen Lösung des Säurechlorids **R-34** suspendiert. Das Methylmagnesiumbromid wurde nun langsam zugetropft, wobei der Beginn der Reaktion durch Auftreten einer intensiven Gelbfärbung zu erkennen war. Die Ausbeute an **R-36** betrug 95%.

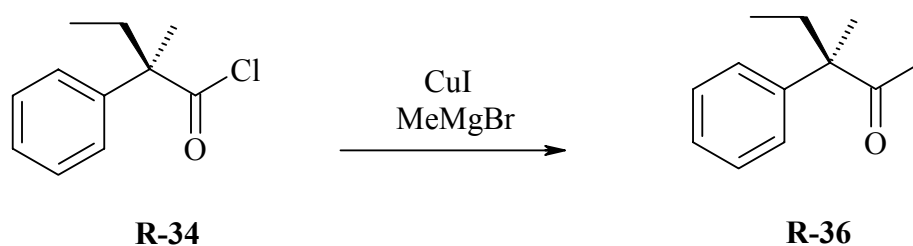


Abbildung 5.8: Methylierung des Säurechlorids **R-34** zum Methylketon **R-36**.

Die Formylierung wurde schon mit einigen Methylketonen in Ether durchgeführt, zum Beispiel mit Aceton, Cyclopentanon, Cyclohexanon, Ethyl-, *i*-Propyl- und *t*-Butylmethylketon. Die mit Ethylformiat durchgeführte basenkatalysierte Reaktion lieferte das Anion der Dicarbonylverbindung **R-37**. Das entstehende Salz wurde abfiltriert und mit Cyanoacetamid zum chiralen 6-((1*R*)-1-Methyl-1-phenylpropyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**R-38**) mit einer Ausbeute von 47% kondensiert.

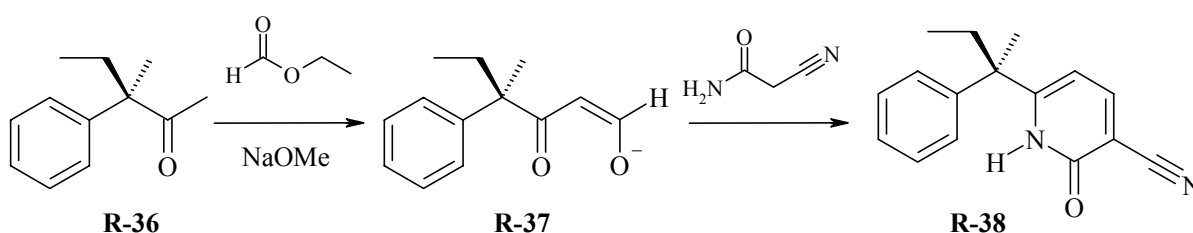


Abbildung 5.9: Formylierung und Kondensation zum Pyridon **R-38**.

Da keine Reaktion durchgeführt wurde, die zu einer Isomerisierung des quartären Kohlenstoffatoms führen könnte, sollte der zuvor bestimmte Enantiomerenüberschuss im 2-Pyridon **R-38** genauso hoch sein wie in der Carbonsäure **R-33**. Der Drehwert beträgt -14.3° .

5.1.3 Bestimmung der Aktivität des chiralen Pyridons R-38

Die Aktivität des stark substituierten Pyridons **R-38** sollte aus sterischen Gründen verglichen mit den schon gemessenen 2-Pyridonen **1**, **6**, **7**, und **9** geringer sein. Um dieses neue Pyridon einordnen zu können, wurden mit ihm die schon bekannte Kinetike aus Kapitel 3.1, 4.1 und 4.2 durchgeführt.

Tabelle 5.1: Gemessene Werte für k_{obs} der mit $1.0 \cdot 10^{-2}$ mol/l **R-38** katalysierten Reaktionen zwischen den Ester- und Aminkomponenten (0.05 mmol/l bzw. 0.25mmol/l) in $CDCl_3$ bei 23 °C.

Esterkomponente	Aminkomponente	k_{obs} für Pyridon 10	k_{obs} für Pyridon R-38
<i>p</i> -Nitrophenylacetat (5)	Butylamin (3)	$1.15 \cdot 10^{-3} \text{ l}^2\text{mol}^{-2}\text{s}^{-1}$ [a]	$1.01 \cdot 10^{-3} \text{ l}^2\text{mol}^{-2}\text{s}^{-1}$ [a]
<i>N</i> -Boc-glycin- <i>p</i> -nitrophenylester (13)	Glycinethylester (12)	$2.13 \cdot 10^{-4} \text{ l}^2\text{mol}^{-2}\text{s}^{-1}$ [b]	$7.92 \cdot 10^{-5} \text{ l}^2\text{mol}^{-2}\text{s}^{-1}$ [b]
<i>N</i> -Boc-glycin-phenylester (16)	Glycinethylester (12)	$4.68 \cdot 10^{-5} \text{ l}^2\text{mol}^{-2}\text{s}^{-1}$ [b]	$7.54 \cdot 10^{-6} \text{ l}^2\text{mol}^{-2}\text{s}^{-1}$ [b]

[a] nach Auswertungsmethode aus Kapitel 2.4.2 erhalten [b] nach Auswertungsmethode aus Kapitel 2.3.3 erhalten

Die sterisch anspruchsvollere Gruppe führt, wie zu erwarten war, zu einer geringeren katalytischen Aktivität verglichen mit der durch 2-Pyridon **10** katalysierten Reaktion. Es ist aber immer noch eine deutliche Beschleunigung der Reaktion zu beobachten und aus diesem Grund scheint es möglich, das Pyridon **R-38** auch für die sterisch anspruchsvolleren Aminosäurederivate als Katalysator zu verwenden.

5.2 Chirales 2-Pyridon R-38 als Katalysator

5.2.1 Kinetik mit chiralen Substraten

Die Verknüpfung von chiralen Aminosäuren scheint eine interessante Methode zu sein, um die chirale Katalyse durch enantiomerenreine Pyridone zu untersuchen. Die in Kapitel 4.2.4 verwendeten Aminosäuren sind für diese Kinetik geeignet. Die Schwierigkeiten liegen vor allem in der Wahl der Messmethode.

Die Versuchsdurchführung kann auf zwei grundsätzliche Arten erfolgen:

Eine Möglichkeit ist eine Konkurrenzreaktion beider Enantiomere in einem Reaktionsgefäß. In diesem Fall wurden racemische Mischungen der Aminosäuren verwendet. Dabei sollten die beiden Enantiomere mit unterschiedlicher Geschwindigkeit reagieren. Ein solcher Vorgang wird als kinetische Enantiomerentrennung bezeichnet. Anhand der Enantiomerenverhältnisse des Edukts und des Produkts, während der Reaktion, lassen sich die unterschiedlichen Geschwindigkeitskonstanten der einzelnen Enantiomere ermitteln.

Die Schwierigkeiten dieser Methode liegen vor allem darin, den Enantiomerenüberschuss während der Reaktion zu messen. Die direkte Bestimmung des Enantiomerenüberschusses während der Reaktion ist nur durch Messung von CD-Spektren, durch chirale Chromatographie oder andere chirale Messverfahren möglich, aber apparativ aufwändig. Für chirale Gaschromatographie sind die Substrate zu instabil. Shiftreagenzien für NMR-Messungen würden die Kinetik verfälschen, da sie selbst chiral sind und deshalb sowohl mit den Substraten als auch mit dem Katalysator Wechselwirkungen eingehen können. Es wären noch Versuche ohne chirales Pyridon nötig, um auszuschließen, dass die katalytische Wirkung vom Shiftreagenz stammt. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch chirale HPLC-Messungen war mit den im Arbeitskreis vorhandenen chiralen Säulen nur für die gereinigten Produkte, nicht aber für die im Reaktionsgemisch befindlichen Substanzen möglich.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, mit den einzelnen Enantiomeren getrennt jeweils kinetische Messungen durchzuführen. In diesem Fall würde die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen wegfallen und einfache NMR-Kinetik, wie sie in vorhergehenden Versuchen beschrieben sind, wären ausreichend. Falls ein Enantiomer, bedingt durch den chiralen Katalysator, nur geringfügig schneller reagiert als das andere, könnte dieser Effekt bei der zweiten Methode nach Einrechnen von Einwaage- und Pipettierfehlern nur schwer zu beobachten sein. Dieses Problem würde bei der Umsetzung des Racemats nicht auftreten. Die Integralverhältnisse einer Umsetzung nach der ersten Methode lassen sich außerdem

wesentlich genauer bestimmen als Konzentrationsverhältnisse in unterschiedlichen NMR-Röhrchen. Trotz größerer Genauigkeit der ersten Methode wurde wegen fehlender analytischer Methoden zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses die zweite Methode verwendet. Diese macht es möglich, die Messungen mit unveränderter apparativer Ausstattung durchzuführen, und sollte deshalb schneller zum Ziel führen. Ist der Unterschied der Geschwindigkeitskonstanten so gering, dass er sich in diesem Experiment nicht nachweisen lässt und innerhalb des Fehlerbereichs liegt, so ist er für eine Anwendung sowieso unbrauchbar.

5.2.2 Substrate für die stereoselektive Katalyse

Die schon verwendeten chiralen Aminosäurederivate **18**, **19**, **20** und **21** liefern für diese Versuche ideale Substrate. Die benötigten enantiomerenreinen Aminosäuren sind kommerziell erhältlich. Die Darstellung sowohl der Aminosäureethylester als auch der Boc-geschützten Aminosäurephenylester ist nach denselben Methoden möglich wie schon in Kapitel 3.1 und 4.1 beschrieben. Anhand der in Kapitel 4 beschriebenen experimentellen Ergebnisse wurden die Aminosäuren Glycin und Phenylalanin für die hier durchgeführte Kinetik ausgewählt.

5.2.3 Planung und Durchführung der Kinetik

Ob im Übergangszustand die Wechselwirkung zwischen der chiralen Aminkomponente oder der chiralen Esterkomponente größer ist, soll durch zwei getrennte Experimente bestimmt werden.

Zum einen wird der Einfluss des chiralen Katalysators **R-38** auf die Reaktion von D-Phenylalaninethylester **D-21** und L-Phenylalaninethylester **L-21** mit *N*-Boc-Glycinphenylester **16** untersucht, zum anderen wird der Einfluss des chiralen Katalysators **R-38** auf die Reaktion von Glycinethylester **12** mit *N*-Boc-D-phenylalaninphenylester **D-19** bzw. *N*-Boc-L-phenylalaninphenylester **L-19** untersucht. Die Kinetik zur katalysierten Reaktion wurden nun wie schon in Kapitel 3.3 durchgeführt. Die Konzentration der Esterkomponente betrug 0.050 mol/l und die der Aminkomponente 0.250 mol/l. Die NMR-Messungen wurden nur bis zu einem Umsatz von etwa 75% durchgeführt. Die Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeiten erfolgt wie schon in den Kapiteln 4.1.4 beschrieben. Die sich ergebenden Geschwindigkeitskonstanten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 5.2: Gemessene Werte für k_{obs} der $1.0 \cdot 10^{-2}$ mol/l **R-38** katalysierten Reaktionen zwischen der Ester- und der chiralen Aminkomponenten in $CDCl_3$ bei 23 °C.

	D-	L-
	Phenylalaninethylester (21)	
<i>N</i> -Boc-Glycin-phenylester (16)	$(3.04 \pm 0.06) \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$	$(3.18 \pm 0.05) \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$

Tabelle 5.3: Gemessenen Werte für k_{obs} , der mit $1.0 \cdot 10^{-2}$ mol/l **R-38** katalysierten Reaktionen zwischen der chiralen Ester- und Aminkomponenten in $CDCl_3$ bei 23 °C.

	D-	L-
	<i>N</i> -Boc-Phenylalaninphenylester (19)	
Glycinethylester (12)	$(5.13 \pm 0.06) \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$	$(5.36 \pm 0.04) \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$

Der Unterschied zwischen den Geschwindigkeitskonstanten für die jeweiligen Enantiomere ist nur sehr gering. Für eine Racematspaltung oder eine selektive Katalyse ist diese katalytische Selektivität zu gering. Durch Einführung einer sterisch noch anspruchsvolleren Gruppe anstelle der Ethylgruppe und Substitution der Methylgruppe durch einen Wasserstoff würde sich der Unterschied der beiden Substituenten am chiralen Kohlenstoffatom deutlich vergrößern. Es ist aber kaum anzunehmen, dass dies ausreichen würde, den Unterschied in den Reaktionsgeschwindigkeiten in einen für die Synthese brauchbaren Bereich zu verschieben. Der Vergleich mit der durch 2-Pyridon **10** katalysierten Reaktion (Tabelle 4.7) zeigt, dass beobachtete Geschwindigkeitskonstante k_{obs} trotz doppelter Katalysatorkonzentration etwas kleiner ausfällt.

6 Röntgenstrukturdaten

6.1 Einführung

Viele der im Arbeitskreis synthetisierten 2-Pyridone (**6-10**, **39-41**) ließen sich zur Kristallisation bringen.^[114] Aus den erhaltenen Röntgenstrukturdaten im Festkörper lassen sich zahlreiche Folgerungen zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen in Lösung ziehen.^[85] Die Kristallbildung erfolgte bei den mit verzweigten Alkylketten substituierten leichtlöslichen Pyridonen (**9**, **10**) deutlich leichter als bei denen mit anellierten Ringsystemen (**39**, **40**, **41**).

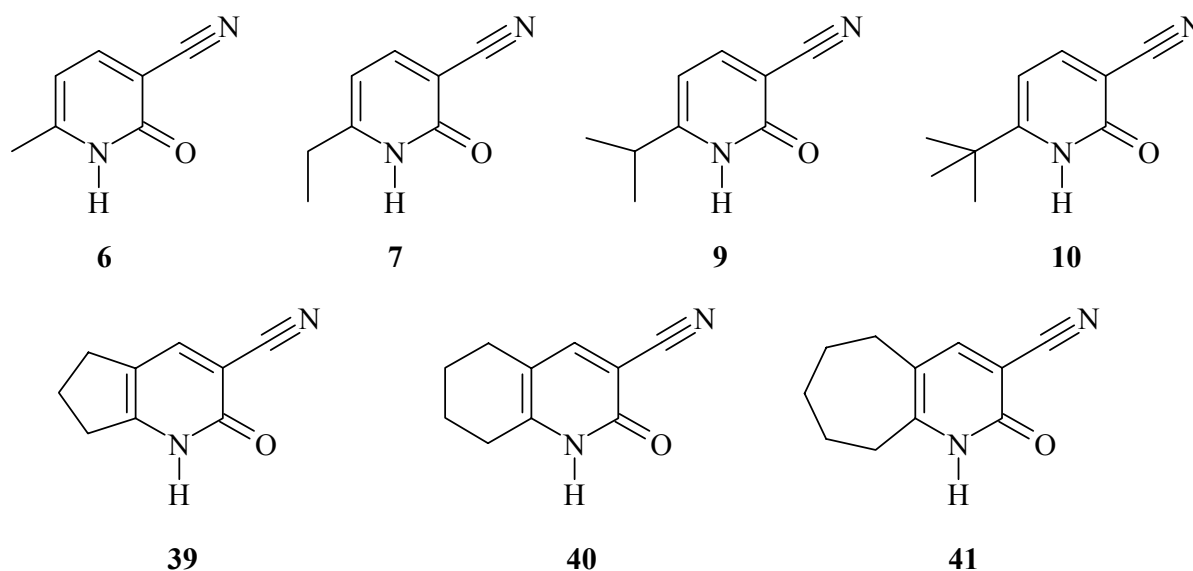


Abbildung 6.1: 3-Cyano-2-Pyridone mit unterschiedlichen Alkylsubstituenten.

Es gibt zahlreiche veröffentlichte Röntgenkristallstrukturdaten zu verschiedenen 2-Pyridonen^[115-119] und auch des 6-Methyl-3-cyano-2-pyridons^[120] (**6**). Die Ausbildung starker Wasserstoffbrückenbindungen im Festkörper ist zu erwarten und tritt auch ein. Die sowohl in theoretischen^[122-127] als auch in mikrowellenspektroskopischen^[128-130] Untersuchungen gefundene Dimerisierung ließ erwarten, dass die meisten 2-Pyridon auch im Festkörper als Dimer vorliegen. Selbst das 6-Methyl-2-pyridone mit fünf Kristallwassern liegt im Festkörper dimer vor.^[131] Sowohl aus den Festkörperstrukturen als auch aus der Mikrowellenspektroskopie lassen sich noch keine Voraussagen über die Strukturen der synthetisierten Pyridone (**6-10**) ziehen.

6.2 Röntgenstrukturdaten

6.2.1 2-Pyridon (**1**)^[115-118]

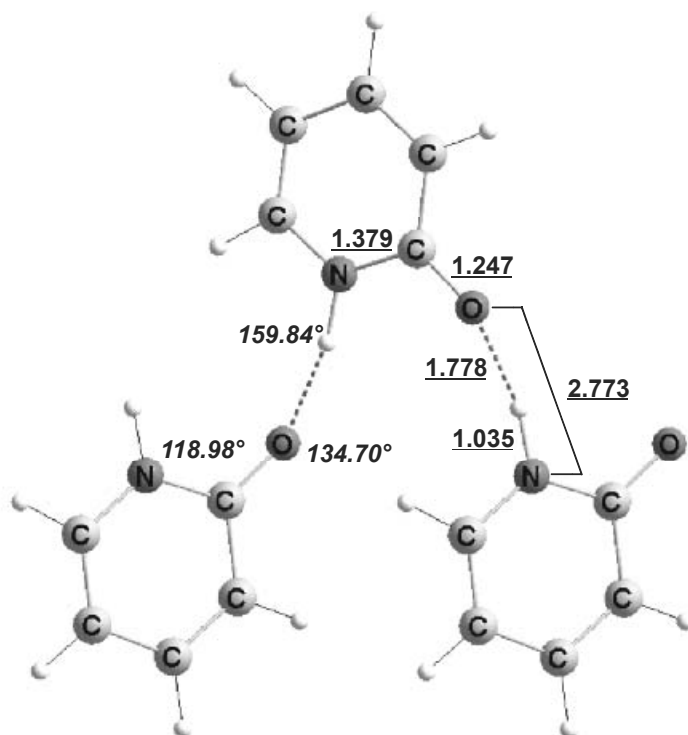


Abbildung 6.2: Röntgenstrukturdaten von 2-Pyridon (**1**) von U. Ohms^[116] mit Bindungslängen in Ångström und Bindungswinkeln in Grad.

Die Röntgenstrukturdaten des 2-Pyridons (**1**) zeigen nicht die erwartete dimere Struktur sondern eine helikale Verknüpfung der einzelnen 2-Pyridon-Moleküle, wobei das Wasserstoffatom näher am Stickstoff liegt und man somit eher von 2-Pyridon (**1a**) als von 2-Hydroxypyridin (**1b**) sprechen kann. Die Abweichung vom idealen 180°-Winkel auf 159.84° ist deutlich und führt dazu, dass der Abstand $r(\text{N} \cdots \text{O})$ von 2.773 Å die Verhältnisse nur noch unzureichend beschreibt. Für nichtlineare Wasserstoffbrücken ist die Summe der Abstände $r(\text{NH} + \text{HO})$ von 2.813 Å deutlich besser geeignet, die Verhältnisse zu beschreiben. Bei sehr kleinen Winkeln erscheint der kurze Abstand $r(\text{N} \cdots \text{O})$ für eine starke Wasserstoffbrücke zu sprechen, obwohl die Summe $r(\text{NH} + \text{HO})$ eindeutig zeigt, dass dies nicht der Fall ist.

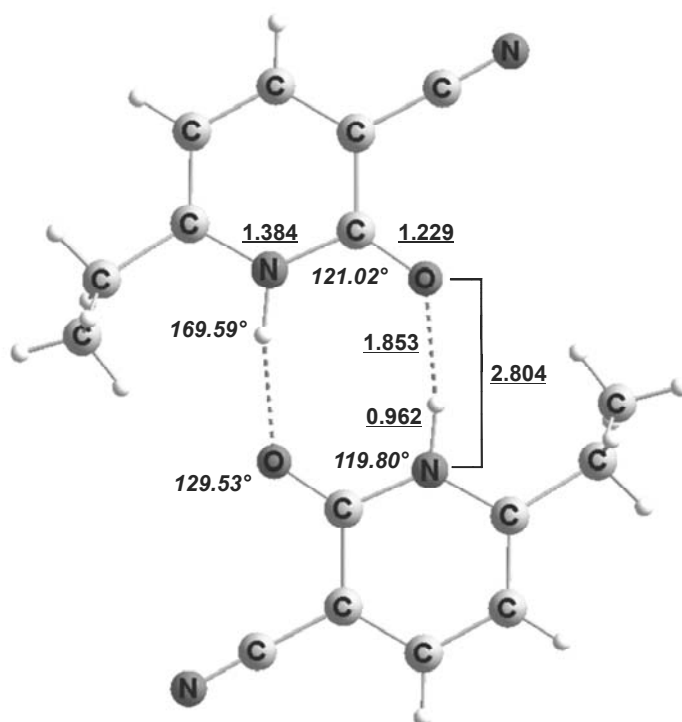
6.2.2 6-Ethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (7)^[85,114,120]¹

Abbildung 6.3: Röntgenstrukturdaten von 6-Ethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (7) mit wichtigen Winkeln und Abständen.

Hier bildet sich die erwartete dimere Struktur aus. Der Bindungswinkel der Wasserstoffbrückenbindung liegt bei 169.6° , was ebenfalls eine deutliche Abweichung von der linearen Bindung bedeutet. Es kommt auch zu einer leichten Verdrillung zwischen den Pyridonuntereinheiten. Dies ist vielleicht auf den Raumbedarf der Ethylgruppen zurückzuführen. Die Wasserstoffatome liegen auch hier näher am Stickstoff. Es kommt auch zu schwachen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem 4-H Atom und dem Stickstoffatom der Nitrilgruppe eines anderen Pyridonmoleküls.

¹ Das hier verwendete 6-Ethyl-3-cyano-2-pyridon 7 wurde nicht nach Kapitel 10.34 hergestellt sondern von C. Fischer zur Verfügung gestellt.

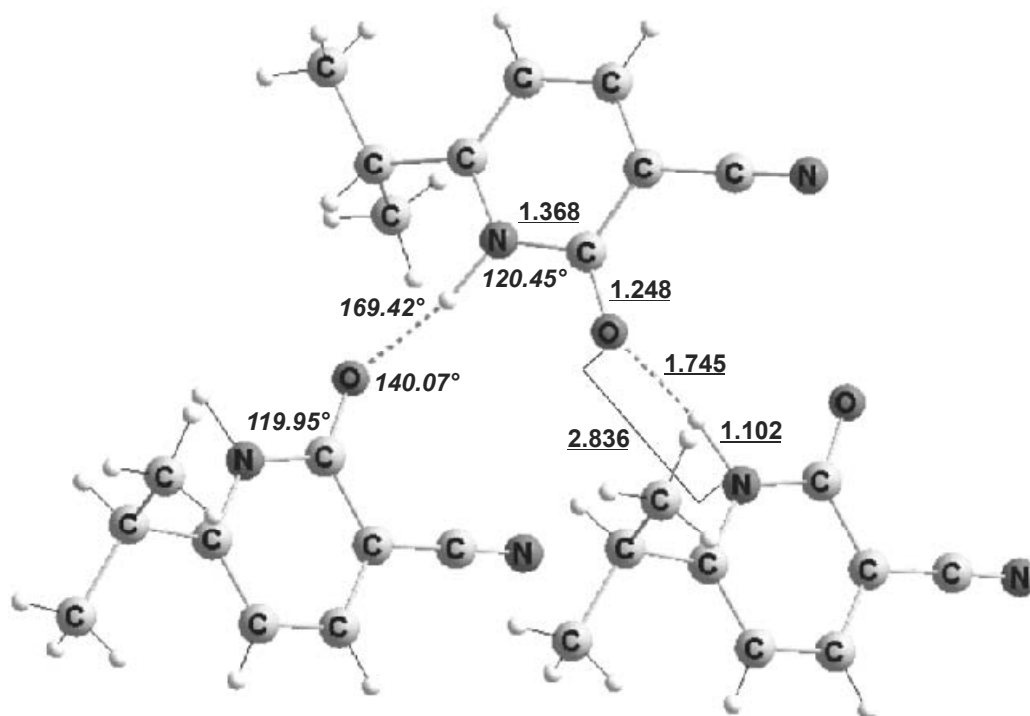
6.2.3 6-(1-Methylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (9)^[85,114]

Abbildung 6.4: Röntgenstrukturdaten von 6-(1-Methylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (9) mit wichtigen Winkeln und Abständen.

Die sich hier ausbildende Struktur entspricht der im 2-Pyridon (1), wobei die Abstände zwischen den Pyridoneinheiten leicht vergrößert sind. Die Wasserstoffbrückenbindung zeigt hier einen Winkel von 169.42°, was in etwa dem Wert entspricht, der auch im dimeren Ethylpyridon (7) auftritt. Die strangförmige Anordnung führt zu einer Zusammenlagerung der Isopropyl-Seitenketten und damit zu hydrophoben Wechselwirkungen, die den Kristall weiter stabilisieren.

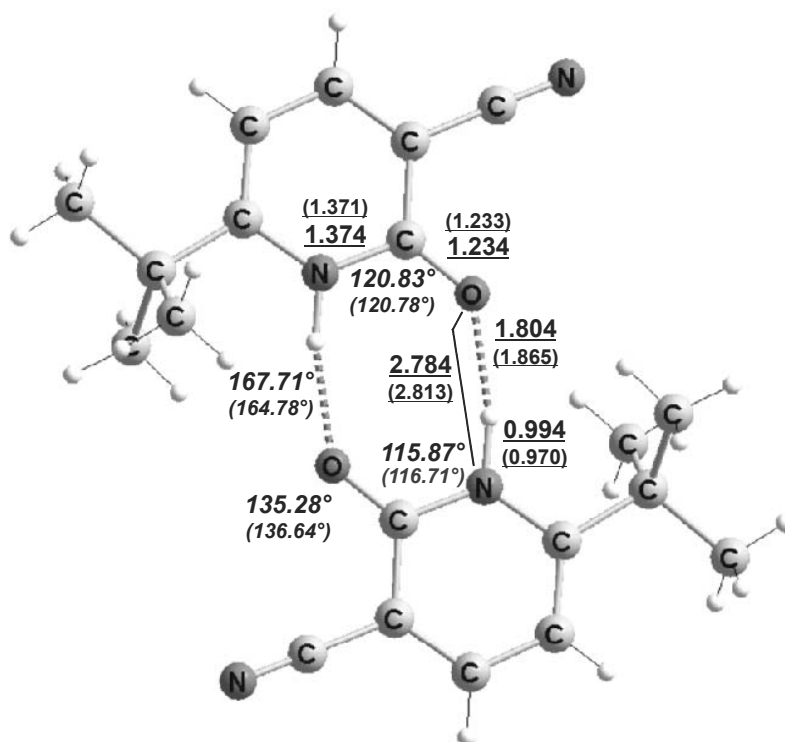
6.2.4 6-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (10)^[85,114]

Abbildung 6.5: Röntgenstrukturdaten von 6-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (10) mit wichtigen Winkeln und Abständen.

In der hier auftretenden Elementarzelle liegen je zwei getrennte Dimere vor, aus denen sich zwei getrennte Stränge von gestapelten Dimeren aufbauen. Die dimere Struktur, die sich hier bildet, ist ähnlich der von 2-Pyridon 7. Der Bindungswinkel der Wasserstoffbrückenbindung liegt bei 167.71° bzw. 164.78°, was eine deutliche Abweichung von der linearen Bindung bedeutet. Auch hier bilden sich Wasserstoffbrücken zwischen den Cyanogruppen und den Wasserstoffen der Methylgruppen anderer Pyridon-Moleküle aus.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

In allen Fällen kommt es zur Ausbildung starker Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der CO- und der NH-Gruppe. Die Bildung eines cyclischen Dimers des Typs $R_2^2(8)$ oder der Ausbildung helikaler Strukturen des Typs $C(4)$ sind zwei mögliche Festkörperstrukturen.² Auch das Auftreten weiterer Wasserstoffbrücken zwischen dem Stickstoff der Nitrilgruppe und dem Wasserstoff am Pyridonring oder an der Seitenkette lässt sich beobachten. Des Weiteren kommt es zur Ausbildung unpolarer Bereiche im Festkörper, die durch hydrophobe Wechselwirkungen der Alkylgruppen zustande kommen. Der größte Beitrag für die Struktur geht aber sicherlich von den Wasserstoffbrücken zwischen den NH- und CO-Gruppen aus. Anhand der Größe der Seitenkette lässt sich nicht klar vorhersagen, welche der beiden Strukturen im Festkörper auftritt.

Tabelle 6.1: Wichtige Strukturdaten zu den Verbindungen **7**, **9** und **10**.

Verbindung	7	9	10-A	10-B
Wasserstoffbrücken-Bindungsverhältnisse				
$r(N\cdots O)$	2.804	2.836	2.784	2.813
$r_A(N-H)$	0.962	1.102	0.994	0.970
$r_B(H\cdots O)$	1.853	1.745	1.804	1.865
$r(NH + HO)$	2.815	2.847	2.798	2.835
$a(N-H\cdots O)$	169.59	169.42	167.71	164.78
$a(C=O\cdots H)$	129.53	140.07	135.28	136.64
$C\cdots H$ - und $C\cdots N$ -Bindungen				
$r(CN\cdots H_{p-aryl})$	2.878	2.627	2.608	--
$a(N\cdots H-C)$	130.122	163.30	135.76	--
$r(N\cdots H_{alkyl}-C)$	Me-	Me-	5- H_B -	Me _A -
	2.918	2.860	2.735	2.787
$a(N\cdots H_{alkyl}-C)$	Me-	Me-	5- H_B -	Me _A -
	151.53	162.61	122.83	168.74
$r(O\cdots H_{alkyl}-C)$	Me-	-CH-	Me-	Me-
	2.626	2.579	2.536	2.594
$a(O\cdots H_{alkyl}-C)$	Me-	-CH-	Me-	Me-
	152.72	127.55	154.77	154.28

² Die Nomenklatur für die Beschreibung von Wasserstoffbrücken nach der Graphentheorie unterscheidet verschiedene Muster, wobei hier R für ringförmige Wasserstoffbrückenstrukturen und C für verkettete Wasserstoffbrückenstrukturen steht. Die Zahl in Klammern gibt die Anzahl der beteiligten Atome einer Untereinheit an. Bei ringförmigen Verbindungen kommt noch die Anzahl der Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren als Index hinzu.^[132]

Tabelle 6.2: Daten zu den Röntgenstrukturen **7**, **9** und **10**.

Kristallstrukturdaten	7	9	10
Summenformel	C ₈ H ₈ N ₂ O	C ₉ H ₁₀ N ₂ O	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O
M _w	148.18	162.19	176.22
Kristallsystem	monoklin	monoklin	triklin
Raumgruppe	C2/c	P2 ₁ /n	P -1
a, b, c [Å]	21.877 (4) 9.874 (1) 7.189 (4)	10.740 (6) 6.930 (5) 12.131 (7)	7.956 (2) 10.616 (2) 12.854 (2)
α, β, γ [°]	90 95.96 (3) 90	90 110.53 (5) 90	93.35 (1) 100.65 (2) 102.69 (2)
Volumen [Å ³]	1544.5 (9)	845.5 (9)	1035.4 (3)
T [K]	295	295	295
Z	8	4	4
μ [mm ⁻¹]	0.087	0.086	0.075
Reflexe			
gemessen	1242	1391	3504
unabhängig	1209	1314	3240
beobachtet (>2σ(I))	723	873	2327
R1	0.0636	0.0717	0.0484
wR2	0.1674	0.1721	0.1189
Güte	1.048	1.252	1.081

6.4 Verbindungen **6**, **39**, **40**, und **41**

Die von *C. Fischer* synthetisierten 2-Pyridone **6**, **39**, **40** und **41** zeigen eine Ausbildung dimerer Strukturen im Festkörper, die sich kaum von der Struktur von **7** unterscheiden. Die umfassende Diskussion aller Röntgenstrukturen erfolgt in der Veröffentlichung von *C. B. Fischer, K. Polborn, H. Steininger und H. Zipse*.^[85]

7 Quantenchemische Rechnungen

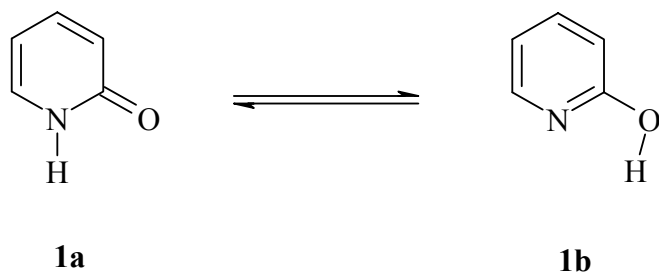


Abbildung 7.1: Tautomerengleichgewicht zwischen 2-Pyridon (**1a**) und 2-Hydroxypyridin (**1b**).

Die Möglichkeit der Tautomerisierung zwischen 2-Pyridon (**1a**) und 2-Hydroxypyridin (**1b**) ist entscheidend für die katalytische Aktivität bei der Esteraminolyse. Der Reaktionsmechanismus ist allerdings noch nicht vollständig untersucht.^[129,133-136]

7.1 Tautomerisierung von 2-Pyridon (**1a**) und 2-Hydroxypyridin (**1b**)

Das Tautomerengleichgewicht und dessen Einstellung wurde sowohl experimentell als auch mit theoretischen Methoden untersucht.^[128-130]

7.1.1 Experimentelle Bestimmung der Gleichgewichtslage

Da es nicht möglich ist, für beide Tautomere **1a** und **1b** spektroskopische Daten der reinen Substanzen zu erhalten, greift man auf die N- bzw. O-methylierten Verbindungen **42** und **43** zurück. Deren NMR-Daten dienen als Vergleichswerte für die Auswertung der Spektren des Gleichgewichts zwischen Verbindung **1a** und **1b**.



Abbildung 7.2: Fixierte Tautomere N-Methyl-2-pyridon (**3**) und 2-Methoxypyridin (**4**).

Der Vergleich der NMR-Daten einer Lösung von 2-Pyridon (**1**) nach Einstellung des Tautomerengleichgewichts mit dem durch N-Methyl oder O-Methyl fixierten Tautomeren ergibt, dass sowohl in CDCl₃ als auch in DMSO-d₆ das Gleichgewicht fast vollständig auf der

Seite des 2-Pyridons (**1a**) liegt.^[137-145] Das gleiche Ergebnis erhält man durch Vergleich der mittels UV-Vis-Spektroskopie erhaltenen molaren Extinktionskoeffizienten und Absorptionsmaxima der Verbindungen **42** und **43** mit denen der Tautomeren **1a** und **1b**.^[137, 106] Die so für verschiedene Lösemittel berechneten Tautomerenverhältnisse sind in Tabelle 7.1 aufgeführt.

Tabelle 7.1: Durch UV-Vis-Spektroskopie bestimmte Tautomerenverhältnisse.^[137, 146]

Lösemittel	THF	CH ₂ Cl ₂	DMSO	CH ₃ OH	H ₂ O
[1a]/[1b]	6.31	8.90	13.2	37.2	91.2

Aus den Untersuchungen ist deutlich zu erkennen, dass die Lage des Gleichgewichts mehr von der Polarität des Lösemittels abhängt als von der Tatsache, ob das Lösemittel protisch oder aprotisch ist. Die Messung des Gleichgewichts erfolgte auch über Mikrowellenspektroskopie in der Gasphase. Hierbei ergab sich ein Energieunterschied von 3.2 kJ/mol zugunsten des 2-Hydroxypyridins (**1b**), gemessen bei 356 K.^[127] Dieser niedrige Energieunterschied führt zu einer annähernden Gleichverteilung in der Gasphase. Andere Messungen kommen zu ähnlich niedrigen Energieunterschieden zwischen den Monomeren von 2.43 ± 0.22 kJ/mol^[147] oder 3.3 kJ/mol^[148]. 2-Pyridon (**1a**) ist laut IR-spektroskopischen Untersuchungen im Festkörper 8.95 kJ/mol, in der Schmelze 8.83 kJ/mol und in der Gasphase 1.92 kJ/mol stabiler als das 2-Hydroxypyridin (**1b**).^[149]

7.1.2 Theoretische Betrachtung der Tautomerisierung

Für die 1,3-Wasserstoffwanderung gibt es verschiedene mögliche Reaktionswege. In aprotischen Lösemitteln bei sehr kleinen Pyridonkonzentrationen ist nur die intramolekulare Wasserstoffwanderung möglich.

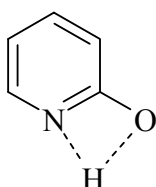


Abbildung 7.3: Übergangszustand der direkten Wasserstoffwanderung.

Die direkte Wasserstoffwanderung vom Sauerstoff zum Stickstoff oder umgekehrt verläuft über einen äußerst ungünstigen 4-gliedrigen Übergangszustand. Die für diesen Fall berechnete

Aktivierungsenergie liegt zwischen 125 und 210 kJ/mol.^[147-154] Die Einstellung des Gleichgewichts sollte deswegen sehr lang dauern. Die Tautomerisierung von 2-Hydroxypyridin (**1b**) in 2-Pyridon (**1a**) wurde theoretisch untersucht. Hierzu wurden sowohl AM1 und HF als auch B3LYP als Methoden verwendet, die Basissätze reichten von einfachen 6-31G(d) bis cc-pVTZ, als Programm für die Berechnungen diente *Gaussian 98*.^[155] Sowohl die relativen Energien der beiden Tautomeren 2-Hydroxypyridin (**1b**) und 2-Pyridon (**1a**) als auch die Energien der sich ergebenden Übergangszustände sind für die katalytischen Eigenschaften entscheidend. Mit theoretischen Methoden können die Energieniveaus der Tautomere berechnet werden. Die Bestimmung des Übergangszustandes erfordert jedoch die Kenntnis des Mechanismus der Wasserstoffwanderung. In protischen Lösemitteln ist die Wasserstoffwanderung unter Mithilfe von Lösemittelmolekülen einfach möglich. Auch eine Autoprotolyse des Pyridons findet eher statt, da die Ionen durch das polare Lösemittel stabilisiert werden. Für unpolare Lösemittel wie Chloroform geben die Berechnungen in der Gasphase gute Anhaltspunkte für die Lage des Gleichgewichts und die relative Stabilität der einzelnen Tautomere und Konformere.

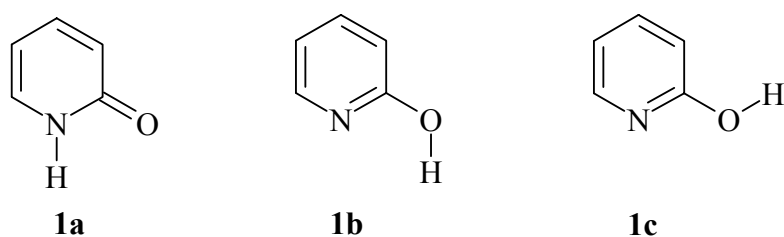


Abbildung 7.4: Tautomere und Konformere von 2-Hydroxypyridin (**2a**).

Mittels der AM1-Methode wurden das 2-Pyridon (**1a**) und die beiden Konformere des 2-Hydroxypyridins **1b** und **1c** als energetische Minima gefunden. In der Literatur wurden meist nur **1a** und **1b** für die Rechnungen verwendet.^[156-175] Die sich ergebenden Strukturen wurden dann mittels HF und B3LYP Methoden mit dem 6-31G(d) Basissatz weiter verfeinert. Außerdem wurden Singlepoint Rechnungen auf B3LYP/cc-pVDZ, B3LYP/aug-cc-pVDZ und B3LYP/cc-pVTZ Niveau ausgeführt.

Tabelle 7.2: Relative Energien von **1a**, **1b** und **1c** in kJ/mol bezogen auf **1a**.

Theoretische Methode	$\Delta E[\text{kJ/mol}]$		
	1a	1b	1c
AM1	0.00	-1.92	17.58
HF/6-31G(d)	0.00	0.38	26.82
HF/6-31G(d) + $\Delta \text{ZPE}^{[a]}$	0.00	0.75	23.43
B3LYP/6-31G(d)	0.00	5.31	29.04
B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE	0.00	4.73	27.45
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	1.67	23.97
B3LYP/aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	1.21	22.09
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	2.55	24.10
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE (B3LYP/6-31G(d))	0.00	2.01	22.51

^[a] ZPE mit 0.9 skaliert**Tabelle 7.3:** Literaturwerte für die relative Energien von **1a** und **1b** in kJ/mol bezogen auf **1a**.

Theoretische Methode	$\Delta E[\text{kJ/mol}]$	
	1a	1b
HF/DZP//RHF/6-31G(d,p) ^{a,g}	0.00	-6.9
HF/TZV2P//RHF/6-31G(d,p) ^{a,g}	0.00	-5.8
CCSD/DZP///RHF/6-31G(d,p) ^a	0.00	-3.4
QCISD/DZP//RHF/6-31G(d,p) ^a	0.00	-1.0
QCISD(T)/DZP//RHF/6-31G(d,p) ^{a,g}	0.00	-3.7
HCTH407/TZV(2df,2pd)//B3LYP/TZV(2df,2pd) ^b	0.0	+7.9
PBE/TZV(2df,2pd)//B3LYP/TZV(2df,2pd) ^b	0.0	+6.3
BP/TZV(2df,2pd)//B3LYP/TZV(2df,2pd) ^b	0.0	+5.9
BLYP/TZV(2df,2pd)//B3LYP/TZV(2df,2pd) ^b	0.0	+7.9
B3LYP/TZV(2df,2pd)//B3LYP/TZV(2df,2pd) ^b	0.0	-2,5
BHLYP/TZV(2df,2pd)//B3LYP/TZV(2df,2pd) ^b	0.0	-2.9
HF/TZV(2df,2pd)//B3LYP/TZV(2df,2pd) ^b	0.0	-3.8
MP2/TZV(2df,2pd)//B3LYP/TZV(2df,2pd) ^b	0.0	-11.3
SCS-MP2/TZV(2df,2pd)//B3LYP/TZV(2df,2pd) ^b	0.0	-4.6
QCISD/ TZV(2df,2pd)//B3LYP/TZV(2df,2pd) ^b	0.0	-2.9
QCISD(T)/ TZV(2df,2pd)//B3LYP/TZV(2df,2pd) ^b	0.0	-4.2

HF/6-31G*//HF/6-31G* ^c	0.00	+0.38
HF/6-31G(d,p)//HF/6-31G* ^c	0.00	-6.44
HF/6-31G(d,p)//HF/6-31G(d,p) ^c	0.00	-6.49
HF/6-31+G(d,p)//HF/6-31G(d,p) ^c	0.00	-5.15
HF/6-311G(d,p)//HF/6-31G(d,p) ^c	0.00	-4.98
MP2/6-31G(d,p)//MP2/6-31G(d,p) ^c	0.00	-9.04
HF/6-31+G(d,p)//MP2/6-31G(d,p) ^c	0.00	-7.11
MP2/6-31+G(d,p)//MP2/6-31G(d,p) ^c	0.00	-11.59
MP3/6-31+G(d,p)//MP2/6-31G(d,p) ^c	0.00	-9.62
MP4SQD/6-31+G(d,p)//MP2/6-31G(d,p) ^c	0.00	-0.04
QCISD/6-31+G*//MP2/6-31G(d,p) ^c	0.00	-2.34
HF/3-21G//HF/3-21G ^d	0.0	+7.1
HF/6-31G(d,p)//HF/3-21G (d,p) ^d	0.0	-4.2
MP2/3-21G(d,p)//HF/3-21G ^d	0.0	+15.9
MP2/6-31G(d,p)//HF/3-21G ^d	0.0	-9.2
MP2/6-31G(d,p)//HF/6-31G(d,p) ^d	0.0	-11.7
RHF/6-31++G(d,p)//RHF/6-31++G(d,p) ^e	0.00	-5.17
B3PW91/6-31++G(d,p)//B3PW91/6-31++G(d,p) ^e	0.00	+1.61
B3LYP/6-31++G(d,p)//RHF/6-31++G(d,p) ^e	0.00	+1.87
RHF/TZ(d,p)//RHF/TZ(d,p) ^f	0.0	-2.9

^[a] Lit. [170], ^[b] Lit. [167], ^[c] Lit. [176], ^[d] Lit. [172], ^[e] Lit. [173], ^[f] Lit. [174], ^[g] Lit. [152].

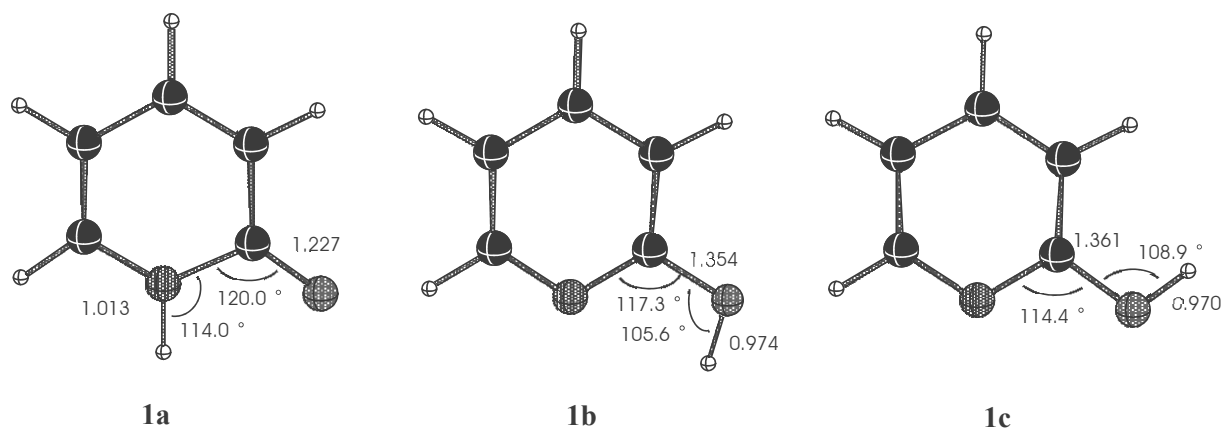


Abbildung 7.5: Tautomere und Konformere von 2-Pyridon **1a** und 2-Hydroxypyridin **1b** und **1c** mit Winkeln in Grad und Bindungslängen in Ångström auf B3LYP/6-31G(d) Niveau.

Die sich aus den Berechnungen ergebenden Schlussfolgerungen sind eindeutig. Die Energiedifferenz zwischen **1a** und **1b** ist klein und hängt stark von der verwendeten Methode und dem Basissatz ab. Der maximale Unterschied beträgt aber bei den von mir durchgeführten Rechnungen nie mehr als 5.31 kJ/mol. Deshalb ist anzunehmen, dass sich in der Gasphase und in unpolaren Lösemitteln ein Gleichgewicht einstellt, in dem beide Formen in messbarer Konzentration vorliegen. Die Energie des zweiten Konformeren **1c** liegt zwischen 17.57 kJ/mol und 29.04 kJ/mol höher und so sollte **1c** in den Gleichgewichten eine untergeordnete Rolle spielen. Dieser deutliche Energieunterschied der beiden Konformere **1b** und **1c** dürfte auf die Wechselwirkung zwischen den freien Elektronenpaaren der Hydroxygruppe und dem des Stickstoffs zurückzuführen sein. Diese Wechselwirkung tritt nur bei räumlicher Nähe auf, so dass nur **1c** dadurch destabilisiert wird. Da die Barriere für die Rotation um die C-O-Bindung sehr klein ist, stellt sich rasch ein Gleichgewicht zwischen beiden Formen ein. Zu diesem Tautomerengleichgewicht wurden mehrere theoretische Untersuchungen auf verschiedenen Niveaus angestellt.

7.1.3. Literatur zur theoretischen Betrachtung der Tautomerisierung

Es gibt zahlreiche Berechnungen zum Tautomerengleichgewicht.^[156-175] Die ersten theoretischen Betrachtungen, die sowohl das Tautomerengleichgewicht wie auch die Dimerisierung beschreiben, wurden von *S. Millefiori* durchgeführt.^[166] Rechnungen auf QCI und coupled cluster Niveau sagen einen energetischen Unterschied von 3.18 kJ/mol bis 3.68 kJ/mol zwischen **1a** und **1b** vorher. Erst die Verwendung von MP2, SCS-MP2 und QCISD(T) führt zu einer Umkehr der Stabilitäten. Bei diesen Rechnungen und sehr großen Basissätzen ist das 2-Hydroxypyridin **1b** das stabilere Tautomer.^[167-171] Zahlreiche

theoretische Untersuchungen befassen sich auch mit angeregten Zuständen und Tunnelprozessen während der Tautomerisierung.^[152, 172-175]

7.1.4. Schlussfolgerungen aus den Literaturergebnissen

Aus diesen Literaturstellen^[156-175] ergibt sich für die durchgeführten Rechnungen, dass sowohl die Basissätze als auch die verwendeten Methoden zu erheblichen Abweichungen innerhalb der einzelnen Rechnungen führen. Der Wechsel vom Hydroxypyridinring zum Pyridon führt zu einer erheblichen Veränderung im π -System. Methoden, die dies berücksichtigen, erzielen deutlich bessere Ergebnisse. Die hier verwendeten B3LYP- und HF-Methoden sind für die genaue Bestimmung des Einflusses der Aromatizität auf die Stabilität der Tautomere nicht die optimale Lösung. Die AM1-Methode ergibt in diesem Fall gute Werte, die sehr nahe bei den Ergebnissen der aufwändigsten Methoden (z.B. QCISD(T)/TZV(2df,2pd)/B3LYP/TZV(2df,2pd)) liegen. Die resultierenden energetischen Unterschiede sind aber in den meisten Fällen nur gering. Für die Abschätzung, dass beide Formen **1a** und **1b** energetisch etwa gleich stabil sind, reichen die hier verwendeten Methoden vollkommen aus. Sowohl die experimentellen Messungen (siehe Kapitel 7.1.2) als auch die theoretischen Betrachtungen (siehe Kapitel 7.2.4) kommen zu der Schlussfolgerung, dass der energetische Abstand zwischen den beiden Tautomeren gering ist. Welche der beiden Formen nun in Lösung überwiegt, ist eher von den Einflüssen des Lösemittels abhängig als von dem geringen energetischen Abstand in der Gasphase. Die in der Kinetik verwendeten 2-Pyridone **6** und **39** wurden nun nach derselben Methode untersucht wie schon das 2-Pyridon (**1**).

7.2 Tautomerisierung von substituierten Pyridonen

7.2.1 Theoretische Betrachtung der Tautomerisierung von

6-Methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**6**)

Um den Einfluss des Cyano- und des Methylsubstituenten auf das Tautomerengleichgewicht bestimmen zu können, wurden mit denselben Methoden auch für dieses Molekül Rechnungen durchgeführt.

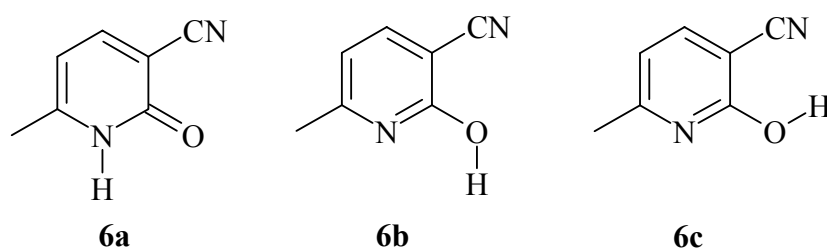


Abbildung 7.6: Tautomere und Konformere von 6-Methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril **6a**.

Tabelle 7.4: Relative Energien von **6a**, **6b** und **6c** in kJ/mol bezogen auf **6a**.

Theoretische Methode	ΔE [kJ/mol]		
	6a	6b	6c
AM1	0.00	3.01	18.28
HF/6-31G(d)	0.00	3.77	19.62
HF/6-31G(d) + $\Delta ZPE^{[a]}$	0.00	2.13	17.32
B3LYP/6-31G(d)	0.00	9.54	22.09
B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE	0.00	8.20	16.23
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	4.23	13.31
B3LYP/ aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	2.59	15.36
B3LYP/ cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	4.44	13.39
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE (B3LYP/6-31G(d))	0.00	2.93	12.43

^[a] ZPE mit 0.9 skaliert

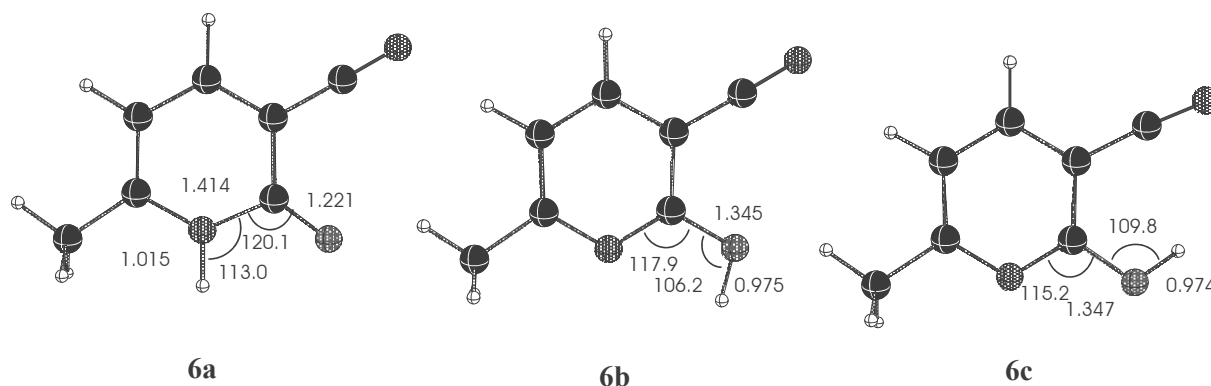


Abbildung 7.7: Tautomere und Konformere von 2-Pyridon **6a** und 2-Hydroxypyridin **6b** und **6c** mit Winkeln in Grad und Bindungslängen in Ångström auf B3LYP/6-31G(d) Niveau.

Die Unterschiede zu den Ergebnissen von 2-Pyridon (**1a**) liegen vor allem darin, dass der Unterschied zwischen **6a** und **6b** im Durchschnitt fast doppelt so groß ist wie zwischen **1a** und **1b**. Zum anderen ist auch die Struktur **6c** im Vergleich deutlich stabiler als **1c**. Durch den stark elektronenziehenden Cyanosubstituenten verändert sich die Elektronendichte im Ring deutlich. Und damit wird auch die Elektronendichte am Ringstickstoff herabgesetzt. Die Struktur **6a** liegt somit näher bei den Strukturen **6b** und **6c** als **1a** bei den Strukturen von **1b** und **1c**.

7.2.2 Theoretische Betrachtung der Tautomerisierung von 2,5,6,7-Tetrahydro-2-oxo-1*H*-pyrindin-3-carbonitril (**39**)

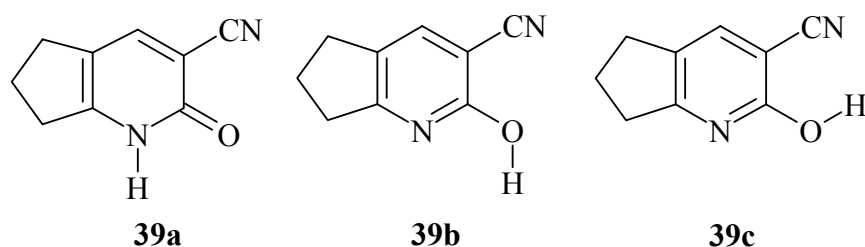
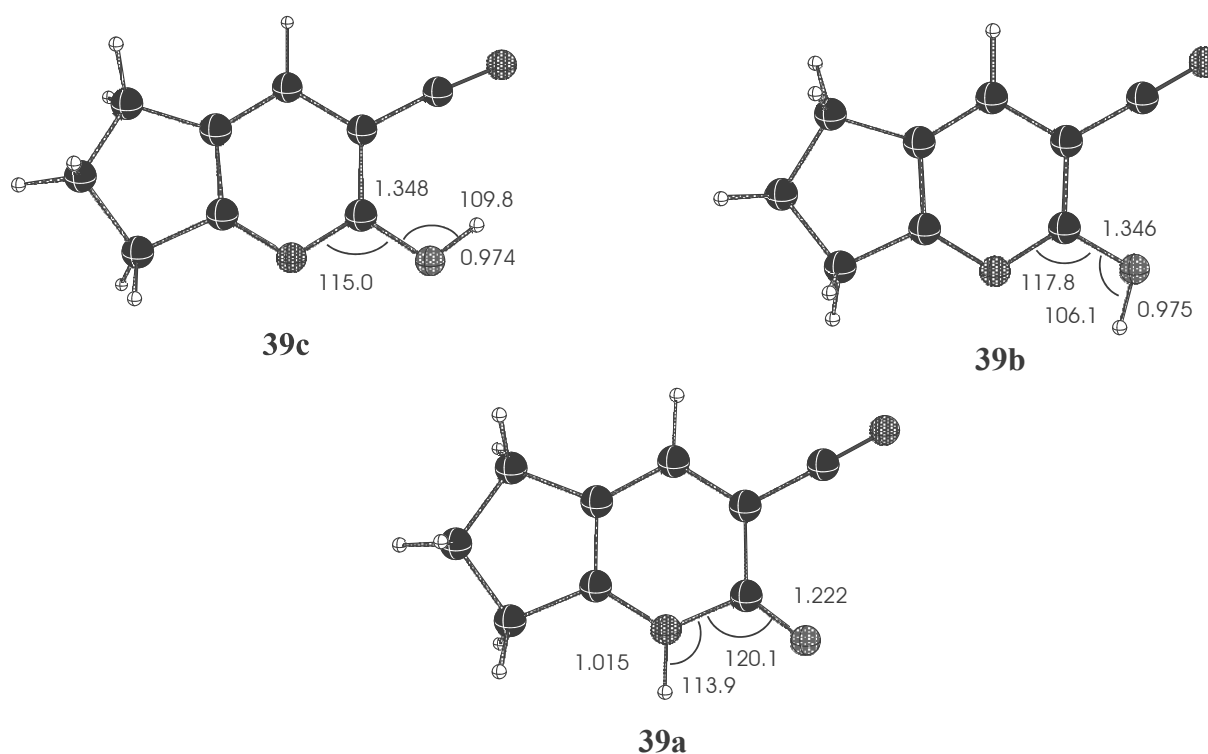


Abbildung 7.8: Tautomere und Konformere von 2,5,6,7-Tetrahydro-2-oxo-1*H*-pyrindin-3-carbonitril (**39**).

Tabelle 7.5: Relative Energien von **39a**, **39b** und **39c** in kJ/mol bezogen auf **39a**.

Theoretische Methode	ΔE [kJ/mol]		
	39a	39b	39c
AM1	0.00	-3.26	11.47
HF/6-31G(d)	0.00	-0.96	13.98
HF/6-31G(d) + $\Delta ZPE^{[a]}$	0.00	-2.72	11.63
B3LYP/6-31G(d)	0.00	5.02	16.54
B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE	0.00	3.89	15.52
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	-0.13	10.75
B3LYP/ aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	-2.05	7.91
B3LYP/ cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	-0.29	9.88
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE (B3LYP/6-31G(d))	0.00	0.84	10.51

^[a] ZPE mit 0.9 skaliert**Abbildung 7.9:** Tautomere und Konformere von 2,5,6,7-Tetrahydro-2-oxo-1*H*-pyridin-3-carbonitril (**39**) mit Angaben von Winkeln in Grad und Bindungslängen in Ångström auf B3LYP/6-31G(d) Niveau.

Die Ergebnisse unterscheiden sich etwas von den zuvor gemachten Berechnungen für **1** und **6**. Der knappe Abstand zwischen den beiden Tautomeren bleibt jedoch erhalten. Nun liegt aber

bei verschiedenen Methoden die Hydroxyform **39b** energetisch etwas tiefer als die Oxoform **39a**. Die instabilste Form bleibt immer noch Struktur **39c**, obwohl deren Abstand zu den beiden anderen Strukturen **39a** und **39b** etwas abnimmt.

7.3 Dimerisierung von 2-Pyridon (1a) und 2-Hydroxypyridin (1b)

In aprotischen Lösemitteln wie Chloroform, das für die kinetischen Messungen verwendet wurde, gibt es noch einen weiteren Mechanismus der Umwandlung von 2-Hydroxypyridin (**1b**) in 2-Pyridon (**1a**). Das Pyridon fungiert sowohl als Protonenakzeptor als auch als Donor. Aus diesem Grund bilden sich 8-gliedrige Dimere aus, die über Wasserstoffbrücken aneinander gebunden sind. Durch den zweifachen Protonentransfer erfolgt dann die Einstellung des Tautomerengleichgewichts. Dies ist in Abbildung 7.10 zu sehen.^[179-182]

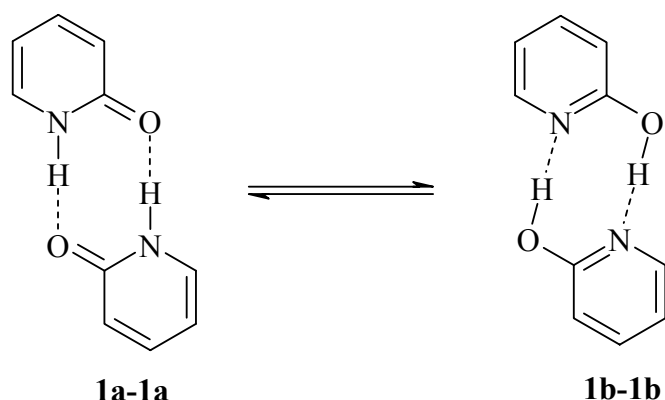


Abbildung 7.10: Umwandlung des 2-Hydroxypyridin-Dimers (**1b-1b**) in das 2-Pyridon-Dimer (**1a-1a**) durch Protonenübertragung.

Durch Tautomerisierung könnte sich das 2-Pyridon-Dimer (**1a-1a**) in das 2-Hydroxypyridin-Dimer (**1b-1b**) umwandeln. Der hier durchlaufene Übergangszustand liegt energetisch deutlich niedriger^[183-185] als der 4-gliedrige Übergangszustand (siehe Abb. 7.3), da sich das Wasserstoffatom hier genau auf der geraden Linie zwischen Stickstoff und Sauerstoff bewegt und es zu keinem Zeitpunkt zur Auflösung der stabilisierend wirkenden Wasserstoffbrückenbindung kommt. Die Barriere für diese Wasserstoffwanderung wurde durch theoretische Untersuchungen auf dem B3LYP/6-31G(d) Niveau zu 2.6 kJ/mol berechnet.^[183-185] Auch für das nicht symmetrische Dimer **1a-1b** wurde die Barriere für die gleichzeitige Wasserstoffübertragung berechnet. Sie liegt deutlich höher, bei 41.2 kJ/mol für das MC-QCISD Niveau.^[186] Es gibt Untersuchungen mittels hochauflösender Laserspektroskopie und anderer spektroskopischer Methoden, die den eindeutigen Beweis für das Vorhandensein von Dimeren in der Gasphase liefern.^[122-126] Die beiden Dimere **1a-1a** und **1b-1b** sollten überdies in Lösemitteln, in denen Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptoren und -Donoren fehlen, die stabilere Form sein. Die Ausbildung von zwei starken Wasserstoffbrückenbindungen liefert vergleichsweise viel Energie. Durch die

Dimerenbildung liegen jetzt die polaren Gruppen des Moleküls im Inneren des entstehenden Dimers und wechselwirken nicht mehr mit den unpolaren Molekülen des Lösemittels, was zu einer Stabilisierung führt.

7.3.1 Experimentelle Bestimmung der Dimerisierungskonstante

Die Ermittlung der Dimerisierungskonstante K_D erweist sich als schwierig. In Lösung stehen die beiden Tautomere im Gleichgewicht mit den Dimeren (Abbildung 2.4). Daraus ergeben sich die Schwierigkeiten, zum einen nur die Dimerisierung oder nur die Tautomerisierung untersuchen zu können, zum anderen die Veränderungen in den Spektren den unterschiedlichen sich ändernden Konzentrationen zuordnen zu können. Die Bestimmung der Dimerisierungskonstante mittels Mikrocalorimetrie durch *P. Ahlberg*^[179] ergab einen Wert von 4000 l/mol. Durch UV-Absorptionsmessungen in Chloroform wurde ein Wert von 100 l/mol erhalten.^[183-185] Die von *P. Beak* gemachten UV-Absorptionsmessungen liefern sowohl die Konstante für das Tautomerenverhältnis 2.56 (**1a/1b**) als auch die Dimerisierungskonstante von $5.6 \cdot 10^6$ l/mol in Cyclohexan oder Decan^[187], sowie in weiteren Lösemitteln.^[148,188] Die ebenfalls von *P. Beak* durchgeführten Messung mittels Dampfdruckosmometrie ergaben für Chloroform einen deutlich geringeren Wert von $2.5 \cdot 10^4$ l/mol für K_D .^[189] IR und Dampfdruckosmometrie wurden auch von anderen zur Bestimmung der Dimerisierung herangezogen.^[190-192] Für Tetrachlorkohlenstoff ließen sich Dimerisierungskonstanten für das 2-Pyridon ($K_D = 7100$ l/mol) und für das 2-Thiopyridon ($K_D = 4200$ l/mol) ermitteln.^[193] Eine deutlich geringere Dimerisierungskonstante von $K_D = 34$ l/mol wurde in Dioxan bei einer Konzentration von 0.037 mol/l an 2-Pyridon bestimmt.^[134] Eine Molmassenbestimmung des 2-Pyridons durch Dampfdruckosmometrie^[193] ergab Molmassen von 102 g/mol in Ethanol und 186 g/mol in Benzol. Die Molmasse des Monomers liegt bei 95, die des Dimers bei 190 g/mol. Eine Umrechnung auf die Dimerisierungskonstante ergibt etwa einen Wert von $K_D = 11$ l/mol für Benzol.^[194] Über die Änderung des pK_S -Wertes in Wasser durch die Dimerisierung lässt sich eine Dimerisierungskonstante von 340 für 2-Pyridon bestimmen.^[195,196] Mithilfe von Mikrowellenspektroskopie in der Gasphase lässt sich anhand der Rotationsfrequenz der Moleküle und ihrer Masse das Dipolmoment berechnen. Ein Vergleich der experimentellen Daten mit berechneten Spektren von Monomeren und Dimeren lässt einen Rückschluss zu, ob sich in der Gasphase vor allem Dimere oder Monomere befinden.^[82,83] Die Veränderung der NMR-Spektren bei unterschiedlichen Anteilen an monomerem und dimerem Pyridon scheint eine gute Möglichkeit zu sein, den Dimerisierungsgrad in Lösung zu bestimmen.^[198-199] Auch

die Dimerisierungsenergie ließ sich sowohl IR- als auch NMR-spektroskopisch mit -56 kJ/mol bzw -65 kJ/mol bestimmen.^[200]

Tabelle 7.6: Experimentell bestimmte Bindungsenergien für 2-Pyridon **1**.

Lösemittel	Methode	Bindungsenergien [kJ/mol]
Chloroform	Ultraschallabsorption	24.7 kJ/mol ^[183-185]
Tetrachlorkohlenstoff	IR-Spektroskopie	61.9 kJ/mol ^[200]
Benzol	NMR-Shift	64.85 kJ/mol ^[201]

Die hier zusammengestellten Messungen geben einen sehr breiten Korridor für die mögliche Dimerisierungskonstante an. Selbst bei den kleinsten Werten würde die auftretende Dimerisierung in den für die Kinetik angewandten Pyridonkonzentrationen zu einer messbaren Dimerisierung der Pyridone kommen. Es ist also nötig, Messungen in Chloroform in dem hier verwendeten Konzentrationsbereich durchzuführen.

Ein Verfahren zur Ermittlung der Dimerisierungskonstanten durch NMR-Spektroskopie wurde von *B. Sellergren* beschrieben^[202] und von *C. Fischer*^[70] auf das für die Katalyse verwendete Pyridon **39** übertragen. Für dieses Pyridon liegt auch eine Röntgenstruktur vor, die eine dimere Struktur im Festkörper bestätigt.^[70]

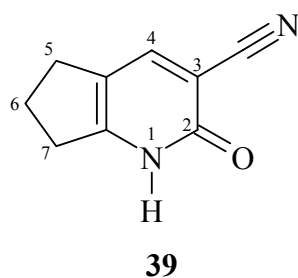


Abbildung 7.11: 2,5,6,7-Tetrahydro-2-oxo-1-H-pyridin-3-carbonitril (**39**).

Die Dimerisierung ist konzentrationsabhängig und wird durch Gleichung 2.5 beschrieben.

$$K_D = \frac{[D]}{[M]^2} \quad (2.5)$$

Bei kleinen Konzentrationen überwiegt das Monomer, bei großen das Dimer. Ist der Austausch zwischen Dimer und Monomer schnell, beobachtet man im NMR-Spektrum nur

den Mischpeak von Monomer und Dimer. Dieser Mischpeak sollte abhängig vom Verhältnis Monomer/Dimer eine unterschiedliche Verschiebung zeigen. Um den Dimerisierungsgrad bestimmen zu können, wurden in einem Konzentrationsbereich zwischen 0.1 mmol/l und 50 mmol/l NMR-Spektren aufgenommen. Für die Auswertung wurden die beiden Protonen gewählt, deren Verschiebungen sich im Monomer bzw. Dimer am stärksten unterscheiden. Dies sind die Methylenprotonen an Position 7 und das N-H Proton. Aus den NMR-Daten ergibt sich eine Dimerisierungskonstante von $8.3 \cdot 10^3 \text{ l/mol}$.^[70]

Im Festkörper ist die Anordnung in Dimeren ebenfalls sehr stabil. Röntgenstrukturen einfacher substituierter 2-Pyridone zeigen deutlich, dass diese Paarbildung entscheidend für den Aufbau des Kristallgitters ist.^[115-120] Das unsubstituierte 2-Pyridon **1** bildet im Kristall keine Dimere aus sondern eine Helixform (siehe Kapitel 6.2.1). Bei Pyridonen mit sehr großen Substituenten an 6-Position sind auch andere Strukturen im Festkörper möglich. Die Röntgenstrukturen werden in Kapitel 6 beschrieben.

7.3.2 Theoretische Betrachtung der Dimerisierung von 2-Hydroxypyridin (**1b**) und 2-Pyridon (**1a**)

Außer den zuvor genannten Dimeren gibt es noch ein weiteres unsymmetrisches Dimer, in dem ein 2-Pyridon und ein 2-Hydroxypyridin über Wasserstoffbrücken verbunden sind. Die drei Strukturen **1a-1a**, **1b-1b** und **1a-1b** wurden als Ausgangspunkt für die weiteren theoretischen Betrachtungen gewählt.

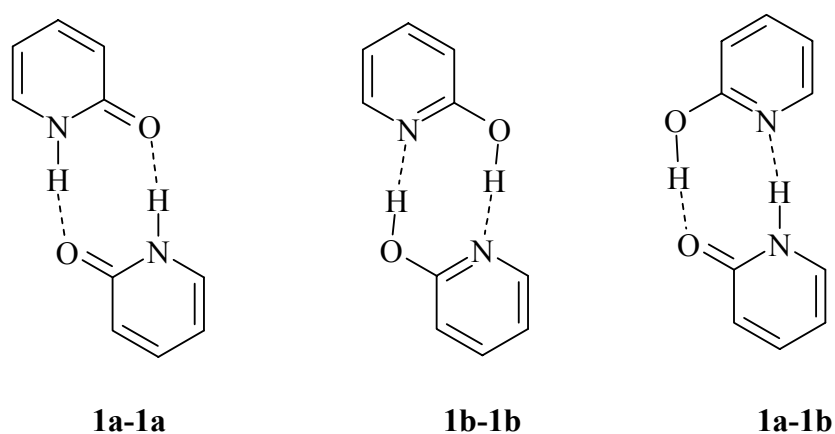


Abbildung 7.12: Dimere von 2-Hydroxypyridin (**1b**) und 2-Pyridon (**1a**).

Die Dimerisierung wurde mit denselben theoretischen Methoden untersucht, die auch schon bei der Tautomerisierung eingesetzt wurden. Die mit AM1 optimierten Dimere wurden mittels HF und B3LYP auf 6-31G(d) Niveau verfeinert. Ausgehend von den so erhaltenen Strukturen wurden Einzelpunktberechnungen auf B3LYP/cc-pVDZ, B3LYP/aug-cc-pVDZ und B3LYP/cc-pVTZ Niveau durchgeführt.

Tabelle 7.7: Relative Energien in kJ/mol im Bezug zum Dimer **1a-1a**.

Theoretische Methode	ΔE [kJ/mol]		
	1a-1a	1b-1b	1a-1b
AM1	0.00	30.50	21.92
HF/6-31G(d)	0.00	23.35	20.54
HF/6-31G(d) + ΔZPE ^[a]	0.00	20.92	18.74
B3LYP/6-31G(d)	0.00	22.64	18.54
B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE	0.00	19.58	15.77
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	16.15	39.66
B3LYP/ aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	19.33	40.75
B3LYP/ cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	20.08	28.70
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE (B3LYP/6-31G(d))	0.00	17.03	27.03

^[a] ZPE mit 0.9 skaliert

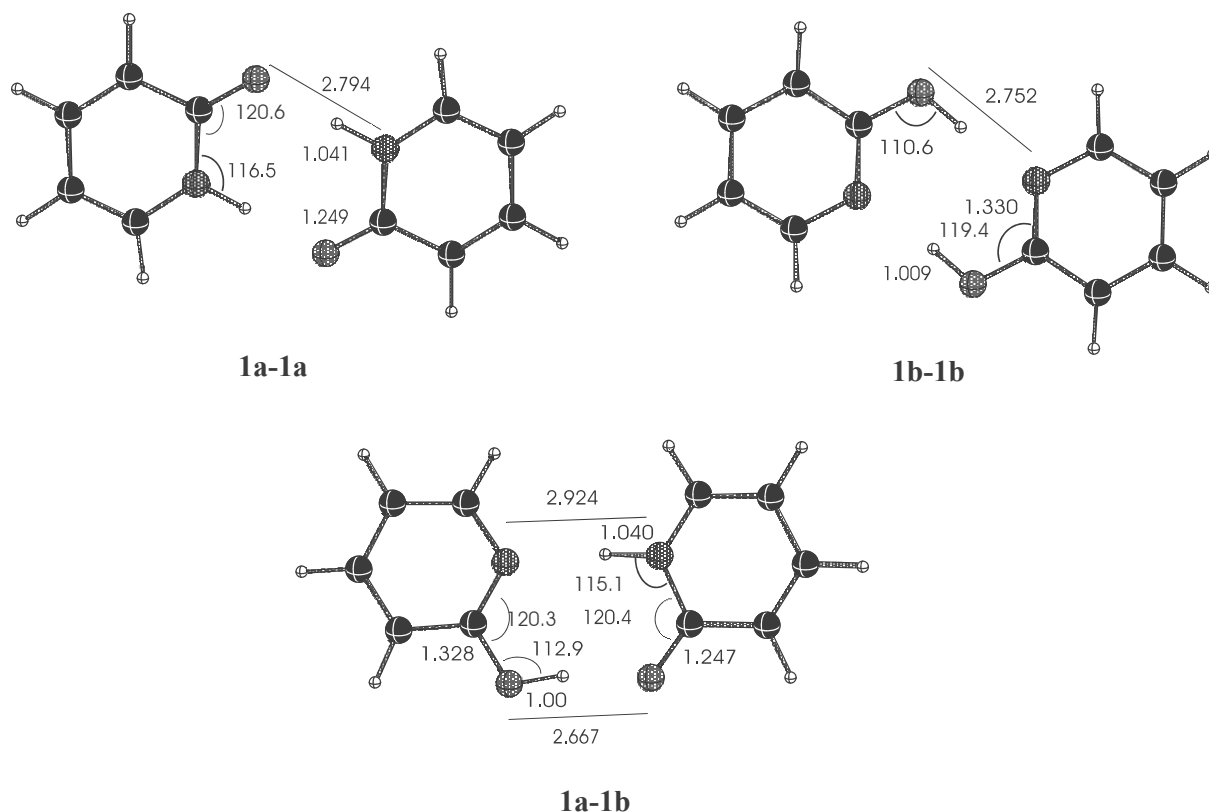


Abbildung 7.13: Strukturdaten der Dimere von 2-Pyridon (**1a**) und 2-Hydroxypyridin (**1b**) mit Angaben von Winkeln in Grad und Bindungslängen in Ångström auf B3LYP/6-31G(d) Niveau.

Die berechneten Werte lassen nun Rückschlüsse auf die relative Stabilität der einzelnen Dimere zu. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Unterschiede nur wenige kJ/mol betragen. In allen Rechnungen ist aber das Dimer **1a-1a**, in dem zwei 2-Pyridon-Einheiten verknüpft sind, deutlich stabiler als die Dimere, in denen 2-Hydroxypyridin-Einheiten vorkommen.

Die bei der Dimerisierung frei werdende Energie erhält man, wenn man von der Energie des Dimers zweimal die Energie des Monomers abzieht.

$$\Delta E = E_{\text{Dimer}} - (2 \cdot E_{\text{Monomer}}) = 2 \cdot E_{\text{H-Brücke}} \quad (7.1)$$

Hieraus ergeben sich folgende Werte für die freiwerdende Energie:

Tabelle 7.8: Bindungsenergien ΔE auf verschiedenen Niveaus mit CPC und ZPE.

Theoretische Methode	ΔE [kJ/mol]		
	1a-1a	1b-1b	1a-1b
AM1	-44.27	-10.04	-57.49
HF/6-31G(d)	-76.99	-54.39	-56.82
HF/6-31G(d) + $\Delta ZPE^{[a]}$	-71.38	-49.16	-52.01
B3LYP/6-31G(d)	-85.19	-78.49	-77.88
B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE + CPC	-77.66	-64.68	-62.68
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-95.77	-82.93	-57.82
B3LYP/ aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-84.73	-67.82	-45.23
B3LYP/ cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	-82.97	-67.82	-56.90

^[a] ZPE mit 0.9 skaliert**Tabelle 7.9:** Literatur Berechnungen von Dimerisierungsenergien D_e mit CPC und ZPE, berechnet auf verschiedenen Niveaus.

	Bindungsenergien [kJ/mol] für 1a-1a		
	D_e	D_e^{CPC}	$D_0 (\Delta E_{CP} - ZPE)$
RHF/6-31G(d,p) ^[a]	-77.07		-61.71
B3LYP/6-311++G(2p,2d) ^[a]	-80.00	-77.19 ^[d]	-72.09
B3LYP/6-311++G(d,p) ^[b]	-81.59	-78.58 ^[d]	-73.68
B3LYP/6-31++G(d,p) ^[c]	-83.8		
MP2/6-31G*(0,25) ^[d]	-121.96	-80.17	
MP2/cc-p-VDZ ^[d]	-100.71	-70.75	
MP2/6-31G(d,p) ^[d]	-103.22	-76.69	
MP2/6-31+G(d,p) ^[d]	-98.78	-81.59	
MP2/6-311++G(d,p) ^[d]	-94.06	-76.82	
MP2/aug-cc-pVDZ ^[d]	-103.09	-87.49	
MP2/aug-cc-pVTZ ^[d]	-99.79	-91.96	
PW91/6-311++G(d,p) ^[d]	-90.75	-87.28	
CBS ^[d]	-94.39	-94.93	

^[a] Lit. ^[122], ^[b] Lit. ^[123], ^[c] Lit. ^[203], ^[d] Lit. ^[125].

Um die Dimerisierungsenergien berechnen zu können, ist es noch wichtig, den bei dieser Art der Rechnung auftretenden *basis set superposition error* (BSSE) durch *counterpoise correction* (CPC) auszugleichen. Der Fehler kommt durch eine Überlagerung der Basissatzorbitale zustande. Ein Dimer besitzt doppelt so viele Gaußfunktionen wie ein Monomer. Die Gaußfunktionen haben eine große Ausbreitung und so werden Teile der Funktionen für die andere Hälfte des Dimers mitverwendet. Dies führt zu einem veränderten Ergebnis der Energieberechnung und so zu einem Fehler. Die *counterpoise correction* führt nun in die Berechnung der Monomere zusätzliche Funktionen ein an den Stellen, an denen Atome im Dimer sitzen. Durch diese Angleichung lassen sich die Energien genauer berechnen, die bei der Ausbildung der beiden Wasserstoffbrücken entstehen.

7.3.3 Ergebnisbetrachtung

Abschließend lassen sich aus den Rechnungen folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Die beiden stabilen Tautomerenformen liegen energetisch sehr nahe zusammen und dürften in unpolaren Lösemitteln beide in messbaren Mengen vorliegen, können also auch beide katalytisch aktiv werden. Assoziative Phänomene treten mit Sicherheit auf, weil die Energie die bei der Bildung der Wasserstoffbrücken frei wird, groß genug ist. Über die Dimere können die beiden tautomeren Formen ineinander überführt werden ohne die ungünstige 1,3-Wasserstoffwanderung. Zum anderen sind in der dimeren Form die für die Katalyse wichtigen Bindungsstellen abgeschirmt und deshalb ist die Konzentration an aktivem Katalysator niedriger. Die für die Kinetik verwendeten Lösungen enthalten aber auch Amine, die ebenfalls sehr starke Wasserstoffbrücken zum Pyridon ausbilden.^[204-206] Dadurch ist die Konzentration an Dimer in diesen Lösungen geringer als in reinem Chloroform.

7.3.4 Pyridondimer als Modellsystem für DNA-Basenpaare

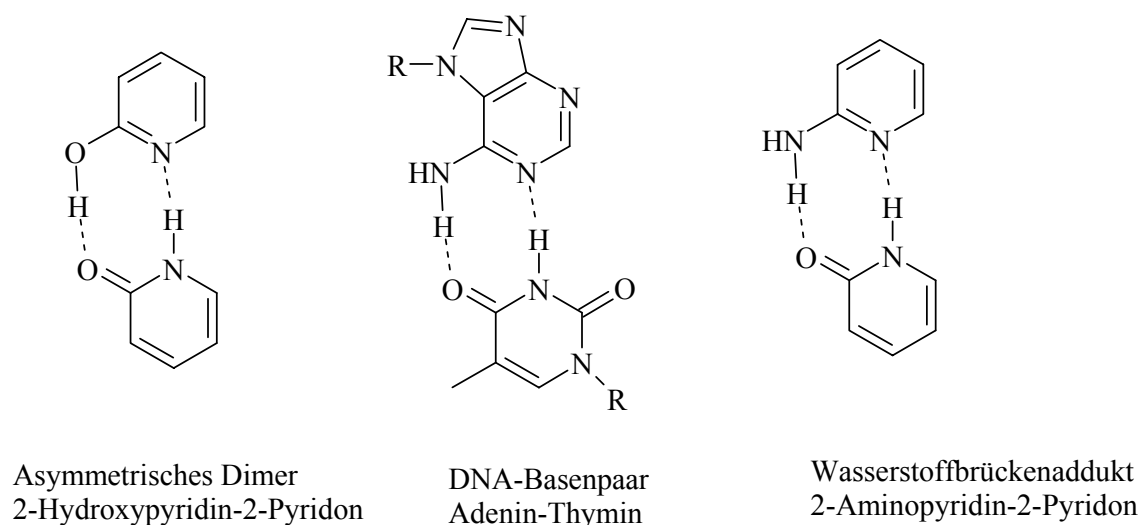


Abbildung 7.14: Wasserstoffverbrückte Heterocyclen: **1a-1b**, A-T-Basenpaar und 2-Aminopyridin-2-Pyridon^[205]

Die in der DNA und RNA vorliegenden Basenpaare enthalten eine Pyridonuntereinheit. Allerdings sind die Dissoziationskonstanten für die Watson-Crick Basenpaare bis jetzt noch nicht bekannt. Für Adenin-Thymin wurde für die Bindungsbildungsenthalpie ein Wert von -54.4 kJ/mol gemessen, für Guanin-Cytosin ein Wert von -87.9 kJ/mol. Ob diese Werte aber für die Watson-Crick und Hoogsteen Basenpaare gelten oder für andere Basenpaarungen, lässt sich aus diesen Experimenten nicht ersehen. RNA- und DNA-Basen haben mehrere Wasserstoffbrücken-Akzeptoren und -Donoren. Aus diesem Grund sind mehrere unterschiedliche Paarungen möglich. Auch Selbstassoziation, also die Paarbildung zweier gleicher Basen, kann überwiegen. Dies alles macht die Untersuchung der Basenpaare ohne das Zuckerphosphatrückgrat schwierig.^[207] Aus diesem Grund wurden viele der quantenchemischen Untersuchungen bei 2-Pyridon/2-Hydroxypyridin Dimeren (**1a-1b**) durchgeführt, weil für diese auch experimentelle Daten zur Selbstassoziation vorhanden sind.^[142] Eine genaue Skalierung der quantenchemischen Ergebnisse auf die experimentell nicht zugänglichen Basenpaare ist dann leicht möglich.^[122-126,201,207-211] Um die Stärke der Wasserstoffbrücken in DNA und RNA bestimmen zu können, wurde häufig auf das einfache Modellsystem 2-Pyridondimer zurückgegriffen, da sich hier nur eine Möglichkeit der Selbstassoziation ergibt. Auch die Assoziation von 2-Aminopyridin und 2-Pyridon (**1**) (siehe Abbildung 7.18) wurde untersucht.^[167-171] Die einfachen Modelle liefern sowohl Energien für die Wasserstoffbrückenbindungen als auch Komplexierungskonstanten für die Moleküle in der Gasphase.

7.4 Dimerisierung von substituierten Pyridonen

7.4.1 Theoretische Betrachtung der Dimerisierung von 6-Methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (6)

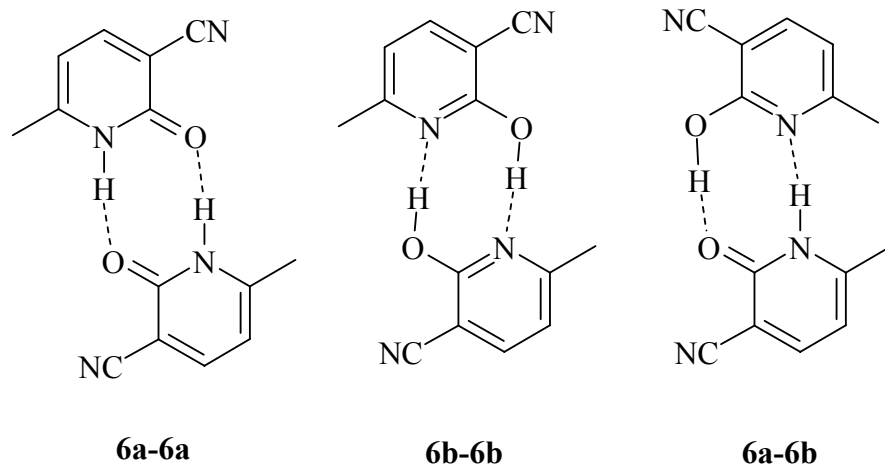


Abbildung 7.15: Tautomere und Konformere von 2-Pyridon **6a** und 2-Hydroxypyridin **6b**.

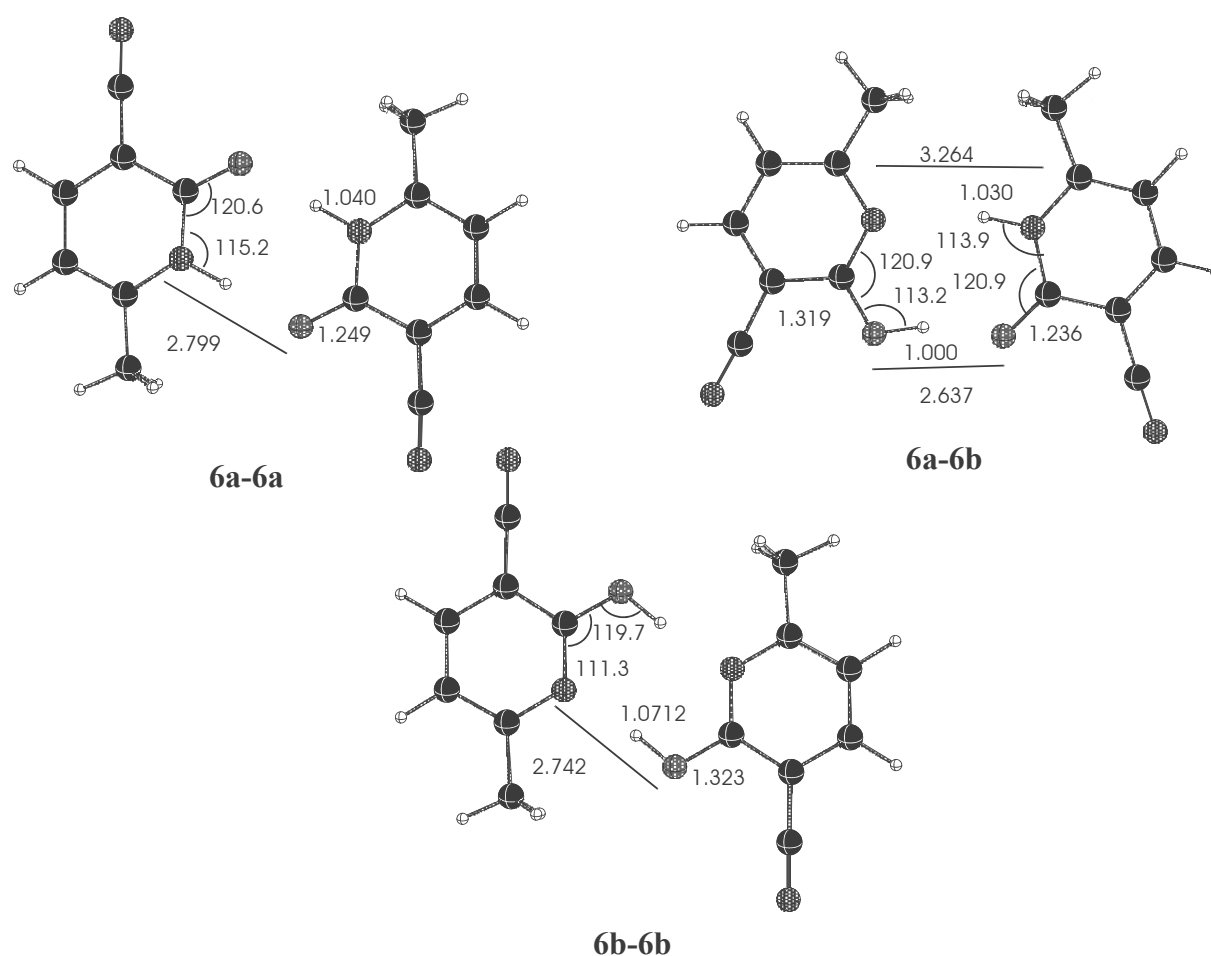


Abbildung 7.16: Strukturdaten der Dimere von 2-Pyridon **6a** und 2-Hydroxypyridin **6b** mit Angaben von Winkeln in Grad und Bindungslängen in Ångström auf B3LYP/6-31G(d) Niveau.

Tabelle 7.10: Relative Energien in kJ/mol im Bezug zum Dimer **6a-6a**.

Theoretische Methode	ΔE [kJ/mol]		
	6a-6a	6b-6b	6a-6b
AM1	0.00	43.35	33.35
HF/6-31G(d)	0.00	38.91	45.73
HF/6-31G(d) + $\Delta ZPE^{[b]}$	0.00	36.19	43.85
B3LYP/6-31G(d)	0.00	35.56	45.81
B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE	0.00	31.71	45.35
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	23.56	40.50
B3LYP/ aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	26.86	42.09
B3LYP/ cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	27.32	41.67
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE (B3LYP/6-31G(d))	0.00	23.47	41.21

^[a] ZPE mit 0.9 skaliert**Tabelle 7.11** Bindungsenergien ΔE auf verschiedenen Niveaus und ZPE.

Theoretische Methode	ΔE [kJ/mol]		
	6a-6a	6b-6b	6a-6b
AM1	-49.45	-12.09	-19.08
HF/6-31G(d)	-86.65	-55.27	-44.69
HF/6-31G(d) + $\Delta ZPE^{[a]}$	-82.13	-50.21	-40.42
B3LYP/6-31G(d)	-96.88	-80.37	-60.61
B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE	-93.14	-77.86	-55.98
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-98.16	-83.72	-62.22
B3LYP/ aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-88.83	-69.45	-49.37
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	-85.69	-67.20	-48.41
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)+ ΔZPE (B3LYP/6-31G(d))	-81.96	-64.73	-43.85

^[a] ZPE mit 0.9 skaliert

Die Energieunterschiede zwischen den drei Dimeren liegt im selben Bereich wie auch schon beim 2-Pyridon-Dimer (**1a-1a**) beobachtet. Auch die bei der Ausbildung der Wasserstoffbrücken freiwerdende Energie unterscheidet sich nur sehr wenig vom vorigen Beispiel.

7.4.2 Theoretische Betrachtung der Dimerisierung von 2,5,6,7-Tetrahydro-2-oxo-1*H*-pyrindin-3-carbonitril (**39**)

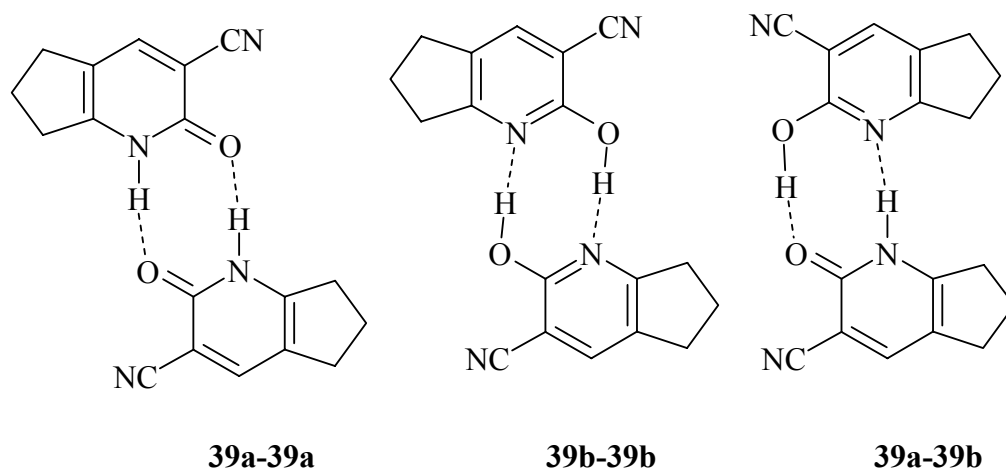


Abbildung 7.17: Tautomere und Konformere von 2-Pyridon **39a** und 2-Hydroxypyridin **39b**.

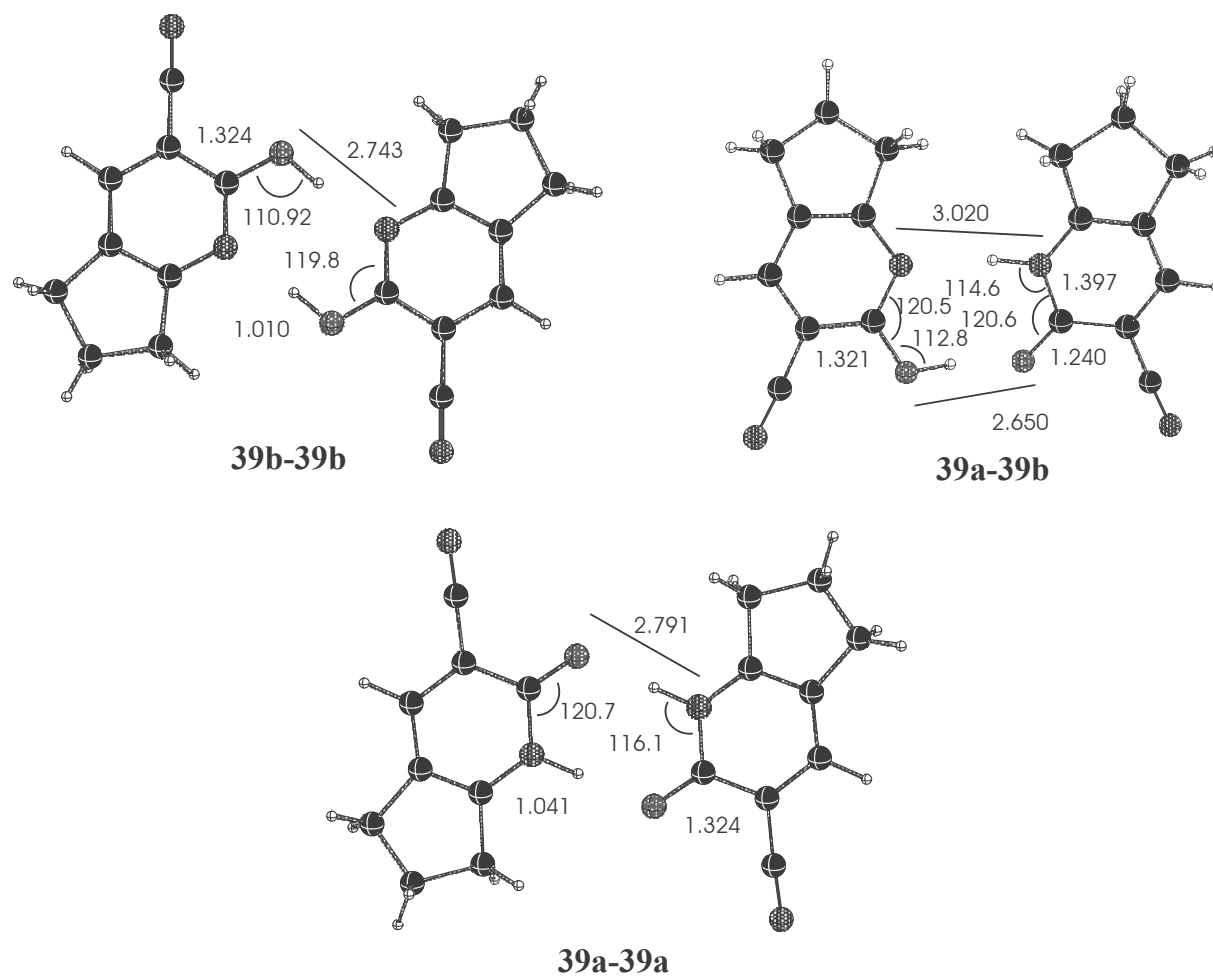


Abbildung 7.17: Strukturdaten der Dimere von 2-Pyridon **39a** und 2-Hydroxypyridin **39b** mit Angaben von Winkeln in Grad und Bindungslängen in Ångström auf B3LYP/6-31G(d) Niveau.

Tabelle 7.12: Relative Energien in kJ/mol im Bezug zum Dimer **39a-39a**.

Theoretische Methode	ΔE [kJ/mol]		
	39a-39a	39b-39b	39a-39b
AM1	0.00	31.13	27.61
HF/6-31G(d)	0.00	28.33	29.87
HF/6-31G(d) + $\Delta ZPE^{[a]}$	0.00	25.06	28.74
B3LYP/6-31G(d)	0.00	29.04	35.35
B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE	0.00	25.27	33.93
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	16.45	28.37
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	0.00	20.52	32.01
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE (B3LYP/6-31G(d))	0.00	16.74	30.54

^[a] ZPE mit 0.9 skaliert**Tabelle 7.13:** Bindungsenergien ΔE auf verschiedenen Niveaus und ZPE.

Theoretische Methode	E [kJ/mol]		
	39a-39a	39b-39b	39a-39b
AM1	-48.53	-10.87	-17.65
HF/6-31G(d)	-79.92	-49.68	-49.08
HF/6-31G(d) + $\Delta ZPE^{[a]}$	-76.15	-46.45	-56.94
B3LYP/6-31G(d)	-99.52	-80.55	-69.21
B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE	-95.98	-77.34	-67.06
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-99.52	-82.85	-71.04
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	-89.07	-67.95	-56.78
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d) + ΔZPE (B3LYP/6-31G(d))	-85.53	-64.74	-54.63

^[a] ZPE mit 0.9 skaliert

Bei den untersuchten Pyridonen **6** und **39** treten ähnliche Tendenzen auf wie schon zuvor beschrieben. Die Dimerisierung liefert etwa gleich hohe Energiebeträge. Aus diesem Grund sollten die experimentellen Messungen zur Dimerisierung des 2-Pyridons auch auf die hier vorgestellten Pyridone **6** und **39** übertragbar sein

8 Zusammenfassung und Ausblick

8.1 Zusammenfassung

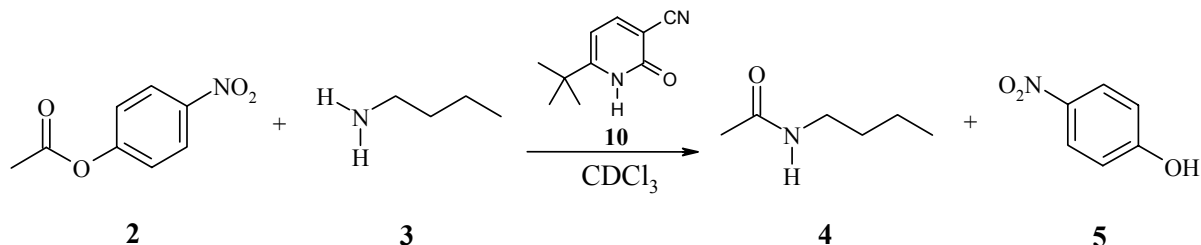


Abbildung 8.1: Aminolyse von *p*-Nitrophenylacetat (**2**) durch Butylamin (**3**), katalysiert mit 2-Pyridon **10**.

Die Modellreaktion von *p*-Nitrophenylacetat (**2**) und Butylamin (**3**) in Deuterochloroform wurde mit mehreren 2-Pyridon-Derivaten als Katalysator untersucht. Die Beschleunigung der Reaktion verläuft nicht linear mit der Katalysatorkonzentration. Beide möglichen Erklärungen für dieses Verhalten, die Annahme eines vorgelagerten Gleichgewichts durch Ausbildung eines Ester-Amin-Katalysator-Komplexes oder die Absenkung der aktiven Pyridonkonzentration durch Dimerisierung der Pyridone, sind möglich und werden anhand der kinetischen Daten gestützt. Die maximal mögliche Beschleunigung der Reaktion liegt bei etwa der drei- bis vierfachen Reaktionsrate verglichen mit der unkatalysierten Reaktion. Dies ist nicht ausreichend, um die sowieso schon schnelle Reaktion für unreaktivere Substrate synthetisch nutzen zu können. Die Ergebnisse der kinetischen Messungen bestätigen den angenommenen Reaktionsmechanismus. Die unkatalysierte Reaktion verläuft zweiter Ordnung in Amin und erster Ordnung in Ester. Dass ein zweites Aminmolekül für die Übertragung des Protons verantwortlich ist, würde diese kinetischen Daten erklären.

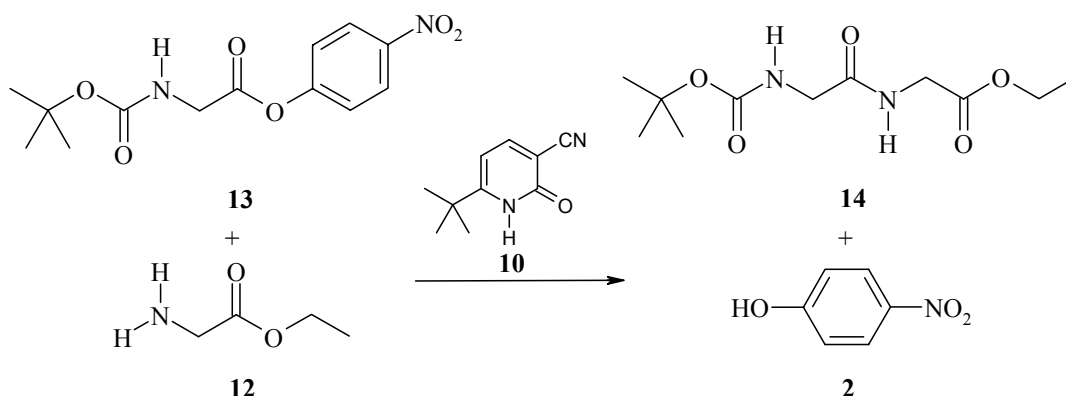
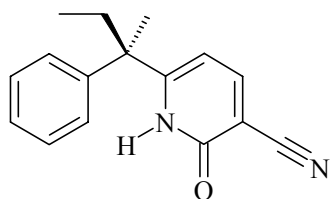


Abbildung 8.2: Aminolysereaktion zwischen dem Ester **13** und dem Amin **12**.

Die Methode der 2-Pyridon-katalysierten Esteraminolyse wurde auch beim Aufbau von Peptiden aus Aminosäurederivaten als Ester- und Aminkomponenten untersucht. Um die Synthese enantio- oder diastereomerenreiner Peptide mit Hilfe von chiralen 2-Pyridonkatalysatoren aus den jeweils racemisch eingesetzten Amin- und Esterkomponenten zu untersuchen, wurde das chirale 2-Pyridon **R-38** synthetisiert.



R-38

Abbildung 8.3: Chirales Pyridon **R-38**.

Eine kinetische Racematspaltung ist mit dem Katalysator **R-38** nicht erfolgreich, da die Reaktionsgeschwindigkeit sowohl der enantiomeren Amin- oder Ester-Komponente in der hier untersuchten Aminolysereaktion zu ähnlich sind. Ein anderes Substituentenmuster am chiralen Kohlenstoffatom würde die chirale Trennung vielleicht verbessern.

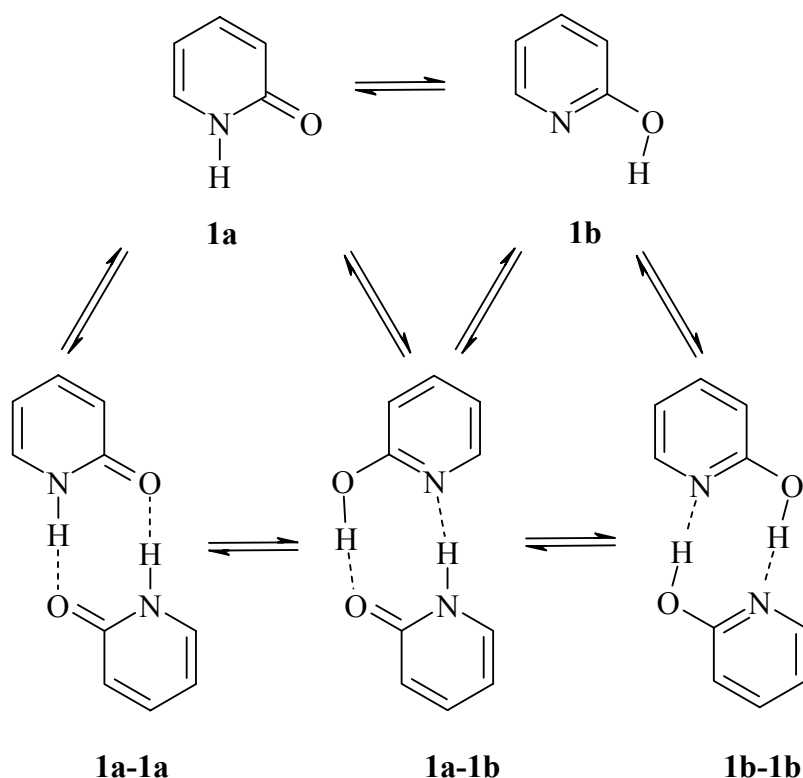


Abbildung 8.4: Gleichgewichte zwischen verschiedenen Tautomeren und deren Dimeren.

Die quantenchemischen Rechnungen ergeben, dass der Energieunterschied zwischen **1a** und **1b** nur sehr klein ist und weniger als 5 kJ/mol ausmacht. Das stabilste Dimer ist **1a-1a**. Bei der Ausbildung der beiden Wasserstoffbrückenbindungen werden ca. 90 kJ/mol frei. Zwei über Wasserstoffbrücken verknüpfte Nucleinbasen ergeben sehr ähnliche Werte. Alle Gleichgewichte werden vom Lösemittel und der Zugabe von Wasserstoffbrücken-Donoren und -Akzeptoren stark beeinflusst. Die Röntgenstrukturdaten liefern den Beweis, dass die Ausbildung von Wasserstoffbrücken eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung von kristallinen Strukturen bei Pyridonen führt, wobei hier häufiger dimere Strukturen beobachtet wurden als die ebenso möglichen Ketten oder helixförmigen Strukturen.

8.2 Ausblick

Die Esteraminolyse verläuft unter milden Bedingungen und ist ein praktikabler Weg für die Synthese von Peptidbindungen. 2-Pyridone katalysieren diese Reaktion. Die geringe Aktivität der Pyridone und der geringe Einfluss verschiedener Substitutionsmuster auf die Aktivität machen es jedoch eher sinnvoll, die Reaktion in weit polarerer Lösemitteln als Chloroform durchzuführen, in denen sie deutlich schneller verläuft. In Konkurrenz mit vielen anderen etablierten Peptidverknüpfungsverfahren ergeben sich sowohl Vorteile als auch Nachteile:

Ein Vorteil der Esteraminolyse von Phenylestern ist, dass als einziges Nebenprodukt ein Phenol entsteht, das leicht abgetrennt werden kann. Die Reaktion toleriert viele funktionelle Gruppen und lässt sich in den meisten organischen Lösemitteln durchführen. Nachteile sind die niedrige Reaktionsgeschwindigkeit und die Notwendigkeit, zuerst die Ester zu synthetisieren. Daraus ergibt sich, dass die Vorteile der Esteraminolyse nicht überzeugend genug sind, um andere Peptidknüpfungsverfahren zu verdrängen.

Die Verwendung chiraler Katalysatoren zur Synthese von Peptiden aus racemischen Mischungen von Aminosäuregemischen ist ein viel versprechender Ansatz. Besonders gilt dies für nicht-natürlichen Aminosäuren, die als Racemate leicht erhältlich sind. Der hier verwendete Katalysator **R-38** (2-Pyridon) erreicht aber bei weitem nicht die nötige Selektivität, um für eine kinetische Racematspaltung in Frage zu kommen. Eine weitere Untersuchung chiraler Katalysatoren erscheint erst dann sinnvoll, wenn ein 2-Pyridon oder ein anderes Molekül gefunden wird, das die Esteraminolyse besser katalysiert als die hier untersuchten Cyanopyridone (**6-10**).

In Zusammenhang mit Fragen aus der Bio- und supramolekularen Chemie (DNA/RNA) sind Informationen über die Lage des Gleichgewichts des Modellsystems 2-Pyridon/2-Hydroxypyridin und über die verschiedensten Dimere von großer Bedeutung. Deshalb wurden in den letzten Jahren Rechnungen auf sehr hohem Niveau publiziert. Trotzdem liefern die gewonnenen Ergebnisse schon ein sehr klares Bild, das sich von den viel aufwändigeren Rechnungen kaum unterscheidet.

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeines

Kernresonanzspektrometer:

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Varian Mercury 200 (200 MHz), einem Bruker ARX 300 (300 MHz) und einem Varian VXR 400 S (400 MHz) Spektrometer angefertigt. Für die Kinetik wurde das Varian Mercury 200 (200 MHz) verwendet. Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden auf einem Bruker ARX 300 (75 MHz) bzw. auf einem Varian VXR 400 S (100 MHz) gemessen. Sie wurden ^1H -entkoppelt aufgenommen. Die DEPT-, 2D-NMR- und Tieftemperaturmessungen wurden auf einem Varian VXR 400 S Gerät angefertigt. Als interner Standard für die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie diente das jeweilige Lösungsmittelsignal. Die chemischen Verschiebungen sind entsprechend der Definition der δ -Skala in parts per million (ppm) angegeben. Soweit nicht anders angegeben, wurden die Messungen bei 23 °C durchgeführt.

IR-Spektrometer:

Perkin Elmer FTIR Spectrum 1000.

Massenspektrometer:

Finnigan MAT 90, Finnigan MAT 95Q.

Schmelzpunkte:

Electrothermal IA9000

Optische Rotation:

Perkin Elmer Polarimeter Typ 241

Der Drehwert wird bei der Natrium-D-Linie ($\lambda = 589 \text{ nm}$) bestimmt.

Lösungsmittel:

Absoluierte Lösungsmittel standen in Umlaufdestillationsapparaturen zur Verfügung. Dabei wurden THF und Ether über Natrium getrocknet, Dichlormethan über Calciumhydrid. Methanol und Ethanol wurden über Magnesium destilliert. Alle bei der Chromatographie verwendeten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer destilliert.

Chromatographie:

Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60 von Merck (Korngröße: 0.040-0.063 mm bzw. 0.063-0.200 mm) bei einem Druck von 2 bar durchgeführt. Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mithilfe von Kieselgel 60 DC-Alufolien (F₂₅₄) als stationärer Phase durchgeführt. UV-Licht, Molybdätdiphosphorsäure oder Ninhydrin wurden als Detektoren für die Substanzen verwendet.

Kinetik:

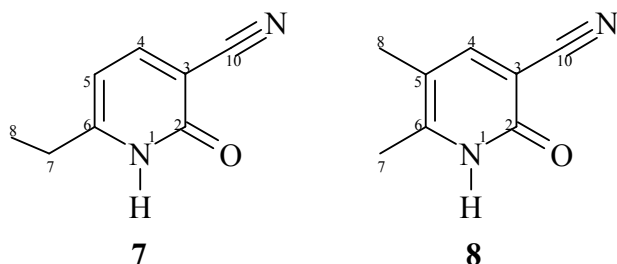
Butylamin und Deuteriochloroform für die kinetischen Messungen wurde jeweils frisch von Calciumhydrid destilliert. Für die Messungen wurden alle Lösungen mit der dreifachen Konzentration in 2, 5 oder 10 ml Messkolben hergestellt. Reaktionslösungen wurden erst am Spektrometer mittels Eppendorfpipetten in einem NMR-Röhrchen angemischt. Für Reaktionen ohne Katalysator wurde anstelle der Katalysatorlösung reines Deuteriochloroform zugegeben. Für schnelle Reaktionen wird alle 62 Sekunden ohne erneutes Shimmen ein Spektrum aufgenommen. Für langsame Reaktionen wird im Wechsel von jedem NMR-Röhrchen ein eigenes NMR-Spektrum aufgenommen. Alle kinetischen Messungen wurden mindestens zweimal mit neu angesetzten Maßlösungen wiederholt. Die kinetischen Messungen wurden bei 23 °C in NMR-Röhrchen der Marke *Merck E* durchgeführt.

9.2 Synthese von alkylsubstituierten 2-Pyridonen

9.2.1 Allgemeine Vorschrift für die Synthese von 3-Cyano-2-pyridonen

In einem ausgeheizten Rundkolben wird unter Stickstoff bei 0 °C Natriummethanolat in 250 ml abs. Ether vorgelegt. Dazu wird innerhalb von 90 Minuten eine Mischung aus dem Keton und Ethylformiat zugetropft. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung 18 Stunden gerührt. Der gelbe kristalline Niederschlag wird im Vakuum abfiltriert, mit Ether gewaschen und kurz im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Natriumsalz wird ohne weitere Reinigung mit Cyanoacetamid umgesetzt. Zu der Suspension der Edukte in 40 ml Wasser wird als Puffer eine Piperidinacetatlösung zugegeben, die aus 20% Eisessig, 45% Wasser und 35% Piperidin besteht. Nach Erhitzen der rotgelben Suspension auf 100 °C für 4 Stunden wird das Cyanopyridon durch Zugabe von 2.1 ml Eisessig in die heiße Lösung gefällt. Anschließend lässt man die Mischung für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur rühren, bevor der gelbe Niederschlag abfiltriert und durch säulenchromatographische Trennung gereinigt wird.

9.2.2 6-Ethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (7) und 5,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (8)



2.70 g (50 mmol) Natriummethanolat

3.45 ml (32.2 mmol) Ethylmethylethanon

4.03 ml (50 mmol) Ethylformiat

1.78 g (21.2 mmol) Cyanoacetamid

Nach säulenchromatographischer Trennung ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 10:1, $R_f = 0.45$ (7), 0.42 (8)) erhält man das Ethylpyridon **7** als farblose weiße Nadeln (1.62 g, 34%) mit einem Schmelzpunkt von 244 °C. Außerdem bildet sich das Pyridon **8** als weiße Nadeln (1.19 g, 25%) mit einem Schmelzpunkt von 256 °C.

6-Ethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (7)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[212]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13.41$ (s, 1H, NH), 7.81 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 6.21 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 2.74 (q, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.32 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).^[212]

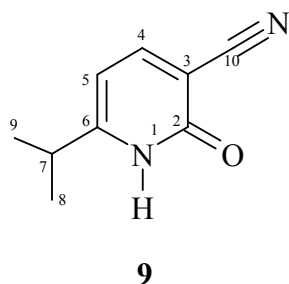
¹³C-NMR (100.57 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.3$ (CO), 158.6 (C-4), 148.6 (C-5), 115.7 (CN), 104.8 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2$), 101.3 ($\underline{\text{C}}\text{-CN}$), 26.9 (CH_2), 12.4 (CH_3).^[212]

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 148 (75) [M^+], 147 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 129 (5), 121 (5) [$\text{M}^+ - \text{HCN}$], 120 (6) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 119 (6) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 105 (9) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}^+$], 92 (8) [$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}^+$], 64 (9).^[212]

UV/Vis	Methanol: λ_{\max} (lg ϵ) = 205.9 (1.20), 335.0 (1.06), 236.1 (0.64).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435 cm^{-1} (br., m), 3153 (m), 3100 (m), 2986 (s), 2942 (m), 2867 (m), 2224 (s), 1649 (ss), 1604 (s), 1568 (s), 1493 (m), 1463 (m), 1420 (w), 1381 (w), 1314 (m), 1204 (m), 1166 (m), 1109 (w), 1072 (w), 1011 (w), 955 (w), 923 (w), 813 (m), 770 (w), 720 (w), 692 (w), 625 (w), 576 (w), 550 (w), 522 (w), 468 (w), 442 (w).
EA	C ₈ H ₈ N ₂ O (148.16): berechnet: C 64.85, H 5.44, N 18.91; gefunden: C 64.76, H 5.59, N 18.92.

5,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (8)

¹ H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 13.12 (s, 1H, NH), 7.69 (s, 1H, H-4), 2.42 (s, CH ₃), 2.10 (s, CH ₃).
¹³ C-NMR	(100.57 MHz, CDCl ₃): δ = 162.6 (CO), 150.4 (C-4), 150.4 (C-5), 115.7 (CN), 114.3 (C-6), 101.3 (<u>C</u> -CN), 18.1 (CH ₃), 16.1 (CH ₃).
EI-MS	(70 eV): m/z (%) = 148 (11) [M ⁺], 147 (100) [M ⁺ - H], 120 (25) [M ⁺ - CO], 119 (66) [M ⁺ - H, - CO], 104 (19) [C ₇ H ₅ N ⁺], 93 (5) [C ₆ H ₇ N ⁺], 78 (10), 51 (11) [C ₄ H ₃ ⁺], 42 (16).
UV/Vis	Methanol: λ_{\max} (lg ϵ) = 208.5 (0.64), 239.2 (0.45), 344.8 (0.62).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm^{-1} (br., m), 3146 (w), 3010 (m), 2964 (m), 2866 (s), 2788 (s), 2228 (s), 1660 (ss), 1610 (m), 1519 (s), 1567 (s), 1484 (m), 1396 (w), 1338 (m), 1234 (m), 1176 (w), 1105 (w), 1027 (w), 1007 (m), 942 (m), 843 (w), 768 (m), 682 (s), 518 (w), 509 (w), 462 (m), 428 (w).
EA	C ₈ H ₈ N ₂ O (148.16): berechnet: C 64.85, H 5.44, N 18.91; gefunden: C 64.65, H 5.10, N 18.80.

9.2.3 6-(1-Methylethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (9)

2.70 g (50 mmol) Natriummethanolat

3.45 ml (32.2 mmol) Isopropylmethylketon

4.03 ml (50 mmol) Ethylformiat

1.78 g (21.2 mmol) Cyanoacetamid

Nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 15:1, $R_f = 0.46$) wird das Isopropylpyridon **9** in Form weißer Nadeln (734 mg, 45%) mit einem Schmelzpunkt von 211 °C erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[212]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.32$ (s, 1H, NH), 7.81 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, 4-H), 6.20 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, 5-H), 2.97 (sept., $^3J = 6.8$ Hz, 1H, 7-H), 1.32 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 6H, 2* CH_3).^[212]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.57 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.2$ (CO), 162.8 (C-4), 148.7 (C-5), 115.7 (CN), 103.1 (C-6), 101.4 (C-3), 32.9 (CH), 21.3 (2* CH_3).^[212]

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 162 (36) [M^+], 161 (17) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 148 (9) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2$], 147 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 134 (7) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 129 (6), 119 (9) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 92 (7), 65 (5), 64 (11), 39 (5).^[212]

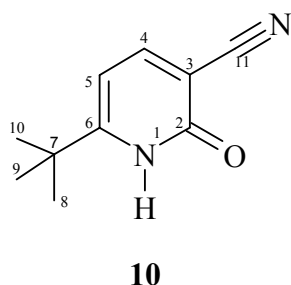
UV/Vis Methanol: λ_{max} (lg ϵ) = 205.0 (0.43), 335.0 (0.39), 235.0 (0.23).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435$ cm^{-1} (br, m), 3308 (m), 3260 (m), 3156 (m), 3086 (m), 2975 (s), 2225 (s), 1657 (ss), 1597 (s), 1568 (m), 1490 (w), 1471 (w), 1395 (w), 1370 (w), 1320 (m), 1200 (m), 1185 (m), 1150 (w), 1121 (w), 1096 (w), 1071

(w), 988 (w), 964 (w), 936 (w), 900 (w), 811 (m), 770 (w), 705 (w), 659 (w), 633 (w), 571 (w), 522 (w), 480 (w), 443 (w), 408 (w).

EA	C ₉ H ₁₀ N ₂ O (162.19):	berechnet:	C 66.65, H 6.21, N 17.27;
		gefunden:	C 66.35, H 6.21, N 17.44.

9.2.4 6-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (10)



1.73 g (32 mmol) Natriummethanolat
3.74 ml (30.0 mmol) *t*-Butylmethylketon
2.58 ml (32 mmol) Ethylformiat
1.56 g (18.6 mmol) Cyanoacetamid

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat, 5:1, $R_f = 0.20$) wird das Pyridon **10** als farblose weiße Nadeln (1.12 g, 37%) mit einem Schmelzpunkt von 203-204 °C erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.73 (s, 1H, NH), 7.79 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, 4-H), 6.24 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, 5-H), 1.39 (s, 9H, 3*CH₃).

¹³C-NMR (100.57 MHz, CDCl₃): δ = 164.4 (CO), 162.7 (C-4), 148.4 (C-5), 115.7 (CN), 102.2 (C-6), 101.9 (C-CN), 35.9 (C-7), 28.7 (3*CH₃).

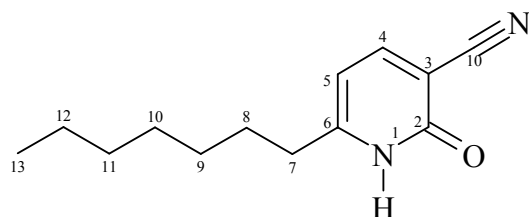
EI-MS (70 eV): m/z (%) = 176 (24) [M^+], 175 (7) [$M^+ - H$], 162 (10) [$M^+ - CH_2$], 161 (100) [$M^+ - CH_3$], 134 (8) [$M^+ - HCN, - CH_3$], 116 (6), 64 (7), 41 (6), 39 (5).

UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 205.2 (0.46), 334.3 (0.41), 233.9 (0.24).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3424 cm^{-1} (br, w), 3316 (w), 3258 (w), 3164 (m), 3065 (m), 2970 (s), 2908 (s), 2300 (w), 2231 (s), 1649 (ss), 1590 (ss), 1567 (ss), 1492 (m), 1464 (m), 1405 (w), 1386 (w), 1372 (w), 1328 (s), 1275 (w), 1264 (w), 1229 (m), 1212 (m), 1191 (m), 1123 (w), 1100 (w), 875 (m), 934 (m), 918 (w), 824 (m), 815 (m), 775 (w), 734 (w), 706 (w), 662 (w), 625 (m), 561 (m), 523 (w), 487 (w), 459 (w), 446 (w), 416 (w).

EA $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (176.22): berechnet: C 68.16, H 6.86, N 15.90;
gefunden: C 68.11, H 6.89, N 15.64.

9.2.4 6-Heptyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (11)



7.10 ml (50 mmol) Diisopropylamin

20.0 ml (50 mmol) Butyllithium (2.5 molare Lösung in Hexan)

7.38 g (55 mmol) 6-Methyl-3-cyano-2-pyridon (6)

8.25 g (50 mmol) Hexylbromid

In einem ausgeheizten 500 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter wird unter Stickstoff eine Lösung von 7.10 ml (50 mmol) Diisopropylamin in 250 ml abs. THF vorgelegt. Bei 0 °C werden nun 20 ml (50 mmol) Butyllithium in Hexan zugegeben. Die Lösung färbt sich leicht gelb. Nach 15 Minuten werden 7.38 g (55 mmol) 6-Methyl-3-cyano-2-pyridon (6) langsam in die LDA-Lösung gegeben. Im Anschluss wird eine Lösung von 8.25 g Hexylbromid in 50 ml abs. THF innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Die Lösung wird nach 2 Stunden auf Raumtemperatur gebracht und weitere 16 Stunden gerührt. Die Suspension wird mit 100 ml Wasser versetzt, mit 2N Salsäure auf pH 5 gebracht und die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Das Lösemittel wird im Vakuum bei 8-10 mbar entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan 1:1 ($R_f = 0.53$) als Laufmittel erhält man **11** farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.32$ (s, 1H, NH), 7.82 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, 4-H), 6.22 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, 5-H), 2.71 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, H-7), 1.68-1.82 (m, 2H, H-8), 1.18-1.47 (m, 8H, 4* CH_2), 0.89 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3).

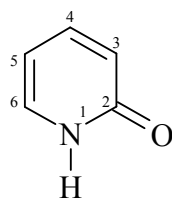
$^{13}\text{C NMR}$ (100.57 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.7$ (CO), 158.1 (C-4), 148.9 (C-5), 116.0 (CN), 106.0 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}$), 101.5 ($\underline{\text{C}}\text{-CN}$), 34.1 (C-7), 32.0 (C-8), 29.3 (C-9), 29.2 (C-10), 28.9 (C-11), 22.9 (C-12), 14.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 218 (6) [M^+], 217 (1) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 189 (4) [$\text{M}^+ - \text{CO}$, - H], 161 (9) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 147 (43) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 133 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 116 (4), 105 (6), 91 (4), 64 (3).

UV/Vis Methanol: λ_{max} (lg ϵ) = 206.5 (0.35), 236.2 (0.21), 236.5 (0.38).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435$ cm^{-1} (br, m), 2953 (s), 2926 (s), 2855 (s), 2225 (s), 1652 (ss), 1669 (ss), 1612 (s), 1564 (m), 1492 (w), 1468 (w), 1328 (m), 1204 (w), 1168 (w), 1103 (w), 947 (w), 831 (w), 800 (m), 758 (w), 721 (w), 643 (w), 618 (w), 516 (w), 484 (w), 439 (w).

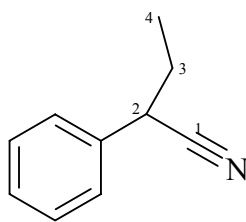
EA $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (218.30): berechnet: C 71.53, H 8.31, N 12.83;
gefunden: C 71.57, H 8.16, N 12.81

9.2.6 Analytische Daten zu 2-Pyridon (1)^[138]**1**

¹ H-NMR	(400 MHz, CD ₃ OD): δ = 8.07 (dd, ³ J = 2.5 Hz, ⁴ J = 1.1 Hz, 1H, C-6), 7.98 (dd, ³ J = 4.0 Hz, ³ J = 2.0 Hz, 1H, C-3), 7.23 (dd, ³ J = 2.5 Hz, ³ J = 2.0 Hz, 1H, C-5), 7.21 (dd, ³ J = 4.0 Hz, ⁴ J = 1.0 Hz, 1H, C-4). ^[143,144,213,214]
¹³ C-NMR	(100.57 MHz, CD ₃ OD): δ = 155.9 (2-H), 140.8 (4-H), 138.3 (6-H), 125.8 (3-H), 124.4 (5-H). ^[215-217]
EI-MS	(70 eV): m/z (%) = 95 (100) [M ⁺], 67 (35) [M ⁺ - CO], 51 (4) [C ₄ H ₃ ⁺].
UV/Vis	(MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 226.2 (0.44), 297.6 (0.30).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3440 cm ⁻¹ (br, m), 3119 (m), 3072 (m), 2986 (m), 1682 (s), 1649 (vs), 1609 (vs), 1578 (vs), 1540 (s), 1456 (m), 1433 (m), 1364 (w), 1243 (m), 1156 (m), 1098 (m), 983 (m), 926 (w), 781 (s), 730 (w), 612 (w), 560 (w), 554 (w), 526 (m), 476 (m), 451 (w).
EA	C ₅ H ₅ NO (95.10): berechnet: C 63.15 H 5.30, N 14.73; gefunden: C 63.16, H 5.31, N 14.75.

9.3 Chiraler Katalysator

9.3.1 2-Phenylbutannitril (**31**)



31

14.2 ml (100 mmol) Diisopropylamin

40 ml (100 mmol) Butyllithium (2.5 molare Lösung in Hexan)

12.7 ml (110 mmol) Benzylcyanid (**30**)

8.2 ml (100 mmol) Ethyliodid

In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter wird unter Stickstoff eine Lösung von 14.2 ml (100 mmol) Diisopropylamin in 60 ml abs. THF vorgelegt. Bei 0 °C werden nun 40 ml (100 mmol) Butyllithium in Hexan zugegeben. Die Lösung färbt sich leicht gelb. Nach 15 Minuten werden 12.7 ml (110 mmol) Benzylcyanid (**30**) langsam in die LDA-Lösung getropft. Im Anschluss wird eine Lösung von 8.2 ml Ethyliodid in 50 ml abs. THF innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Die Lösung wird nach 2 Stunden auf Raumtemperatur gebracht und weitere 16 Stunden gerührt. Das entstehende Lithiumiodid wird abfiltriert und mit Ether nachgewaschen. Das Lösemittel wird im Vakuum bei 8-10 mbar entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan 2:1 als Laufmittel erhält man ein farbloses Öl.

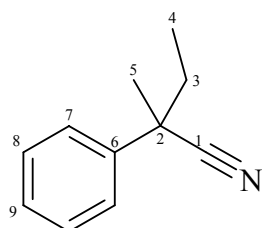
Ausbeute: 10.2 g (70%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.90 (dq, ³J = 7.2 Hz, ³J = 7.3 Hz, 2H, 3-CH₂), 3.72 (t, ³J = 7.3 Hz, 1H, 2-CH), 7.29-7.40 (m, 5H, arom.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3065 (m), 3033 (m), 2972 (s), 2937 (s), 2879 (m), 2240 (s), 1602 (w), 1494 (vs), 1455 (s), 1384 (w), 1344 (w), 1091 (m), 1031 (m), 760 (s), 699 (vs), 560 (m), 512 (w).

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 145 (48) [M^+], 130 (3) [$M^+ - CH_3$], 117 (100) [$M^+ - C_2H_4$], 116 (81) [$M^+ - C_2H_5$], 103 (3) [$C_8H_7^+$], 90 (13) [$C_7H_6^+$], 89 (13) [$C_7H_5^+$], 77 (3) [$C_6H_5^+$], 65 (2) [$C_5H_5^+$], 51 (4) [$C_4H_3^+$].

9.3.2 2-Methyl-2-phenylbutannitril (**32**)



32

10.8 ml (76.6 mmol) Diisopropylamin

30.6 ml (76.6 mmol) Butyllithium (2.5 molare Lösung in Hexan)

10.2 ml (69.6 mmol) 2-Phenylbutannitril (**31**)

4.79 ml (76.6 mmol) Methyljodid

In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter wird unter Stickstoff eine Lösung von 10.8 ml (76.6 mmol) Diisopropylamin in 80 ml abs. THF vorgelegt. Bei 0 °C werden nun 30.6 ml (76.6 mmol) Butyllithium in Hexan zugegeben. Die Lösung färbt sich leicht gelb. Nach 15 Minuten werden 10.2 ml (69.6 mmol) 2-Phenylbutannitril (**31**) langsam in die LDA Lösung getropft. Im Anschluss wird eine Lösung von 4.79 ml (76.6 mmol) Methyljodid in 50 ml abs. THF innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Die Lösung wird nach 2 Stunden auf Raumtemperatur gebracht und weitere 16 Stunden gerührt. Das entstehende Lithiumjodid wird abfiltriert und mit Ether nachgewaschen. Das Lösemittel wird im Vakuum bei 8-10 mbar abgezogen. Es bleiben 10.7 g eines farblosen Öls zurück.

Ausbeute: 10.7 g (95%).

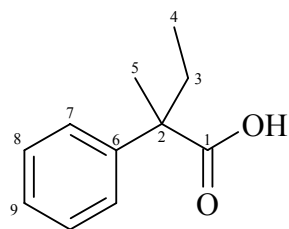
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, 4-H), 1.71 (s, 3H, 5-H), 1.95 (q, 3J = 7.2 Hz, 2H, 3-H), 7.26-7.47 (m, 5H, 7-H, 8-H, 9-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.9 (C-4), 27.3 (C-5), 35.3 (C-3), 43.2 (C-2), 123.4 (C-1), 125.5 (C-8), 127.7 (C-9), 128.8 (C-7), 140.0 (C-6).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 3030 (w), 2975 (s), 2937 (m), 2880 (w), 2237 (s), 1602 (w), 1495 (s), 1461 (s), 1447 (s), 1384 (m), 1334 (w), 1302 (w), 1081 (w), 1054 (w), 1031 (w), 760 (s), 699 (vs), 604 (w), 520 (m).

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 159 (33) [M^+], 144 (9) [M^+ , - CH_3], 130 (100) [M^+ , - C_2H_5], 116 (7) [M^+ , - C_3H_7], 91 (5) [$C_7H_7^+$], 77 (11) [$C_6H_5^+$], 65 (2) [$C_5H_5^+$], 51 (5) [$C_4H_3^+$].

9.3.3 2-Methyl-2-phenylbutansäure (33)



33

10.7 g (66.5 mmol) 2-Methyl-2-phenylbutannitril (**32**)

11.2 g (199 mmol) Kaliumhydroxid

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 10.7 g (66.5 mmol) 2-Methyl-2-phenylbutannitril (**32**) in 40 ml Glycerin und 20 ml Wasser vorgelegt und mit 11.2 g (199 mmol) Kaliumhydroxid versetzt. Nach 16 Stunden bei 140 °C wird die leicht gelbe Reaktionsmischung abgekühlt und dreimal mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 2N Salzsäure angesäuert und dreimal mit Ether extrahiert. Nach dem Waschen der Etherphase mit Wasser wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers bleiben 10.9 g farbloser Kristalle zurück.

Ausbeute: 10.9 g (93%).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.86 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, 4-H), 1.57 (s, 3H, 5-H), 2.07 (dq, 3J = 7.2 Hz, 2J = 3.2 Hz, 2H, 3-H), 7.22-7.42 (m, 5H, arom.).

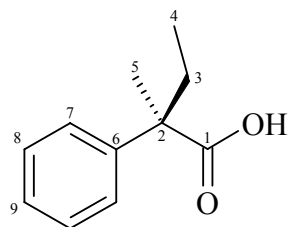
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 9.0 (C-4), 21.7 (C-5), 31.6 (C-3), 51.9 (C-2), 125.5 (C-7), 127.7 (C-9), 128.8 (C-8), 142.5 (C-6), 182.4 (C-1).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3426 (s, br), 3086 (m), 3062 (m), 2977 (s), 2942 (m), 2644 (w, br), 2555 (w), 1697 (vs), 1600 (w), 1496 (m), 1458 (m), 1446 (m), 1402 (w), 1269 (s), 1160 (m), 1078 (w), 1009 (w), 929 (m), 763 (m), 730 (m), 700 (s), 631 (w), 566 (w), 494 (w).

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 178 (28) $[\text{M}^+]$, 149 (8) $[\text{M}^+, -\text{C}_2\text{H}_5]$, 133 (100) $[\text{M}^+, -\text{CHO}_2]$, 117 (9) $[\text{C}_9\text{H}_9^+]$, 105 (19) $[\text{C}_8\text{H}_9^+]$, 103 (20) $[\text{C}_8\text{H}_7^+]$, 91 (86) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$, 77 (11) $[\text{C}_6\text{H}_5^+]$, 65 (3) $[\text{C}_5\text{H}_5^+]$, 51 (5) $[\text{C}_4\text{H}_3^+]$.

UV/VIS Methanol: λ_{max} ($\log \epsilon$) = 205.57 (1.07), 257.71 (0.04).

9.3.4 Racematspaltung von (2R)-2-Methyl-2-phenylbutansäure (R-33)



R-33

10.9 g (61.2 mmol) 2-Methyl-2-phenylbutansäure (**33**)

19.9 g (61.2 mmol) (-)-Chinin

In einem 50 ml Erlenmeyerkolben werden 19.9 g (61.2 mmol) (-)-Chinin und 10.9 g (61.2 mmol) 2-Methyl-2-phenylbutansäure (**33**) in einer Mischung aus 5 Teilen Ethanol und 2 Teilen Wasser bei 40-50 °C gelöst. Bei dieser Temperatur bilden die beiden organischen Komponenten eine leicht gelbe ölige Phase aus, die durch starkes Rühren suspendiert wird. Sobald die Suspension klar wird, lässt man sie langsam auf Raumtemperatur kommen und kühlt danach langsam auf 4 °C ab. Nach 24 Stunden filtriert man die entstanden weißen Kristalle ab. Die Ausbeute beträgt im ersten Schritt etwa 12.0 g (78%). Um den benötigten Enantiomerenüberschuss zu erreichen wird die Umkristallisation noch zweimal wiederholt.

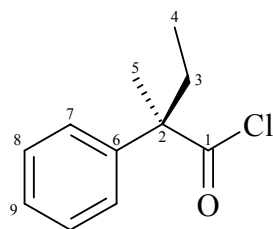
Hierbei ist zu erkennen, dass beim Auflösen kein Öl mehr entsteht sondern sich die Kristalle langsam in der Ethanol-Wasser-Mischung lösen. Die Ausbeuten nehmen nicht mehr so stark ab wie im ersten Schritt, sie betragen beim zweiten Umkristallisieren 9.86 g (64%) und beim dritten 9.09 g (59%). Zum Freisetzen der (2R)-2-Methyl-2-phenylbutansäure (**R-33**) werden die entstandenen weißen Kristalle in 30 ml 2N Natronlauge und 30 ml Ether gelöst. Die wässrige Phase wird dreimal mit 30 ml Ether extrahiert und im Anschluss mit 2N Salzsäure angesäuert. Nach dreifacher Extraktion mit 30 ml Ether wird die organische Phase im Vakuum vom Lösemittel befreit. Es bleiben 2.89 g farbloser Kristalle zurück.

Ausbeute: 2.89 g (53%).

Die analytischen Daten sind identisch mit den unter Kapitel 1.1.3 für 2-Methyl-2-phenylbutansäure angegeben.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{22} = 31.1^\circ$ bei 1.2 g / 100 ml in Benzol.^[77]

9.3.5 (2R)-2-Methyl-2-phenylbutansäurechlorid (**R-34**)



R-34

2.89 g (16.2 mmol) 2-Methyl-2-phenylbutansäure (**R-33**)

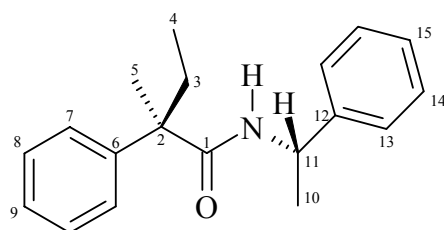
3.85 g (32.4 mmol) Thionylchlorid

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler und Gasableitung werden 2.89 g (16.2 mmol) 2-Methyl-2-phenylbutansäure (**R-33**) und 3.85 g (32.4 mmol) Thionylchlorid vorgelegt und 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das unumgesetzte Thionylchlorid wird bei 95 °C abdestilliert. Das 2-Methyl-2-phenylbutansäurechlorid (**R-34**) wird nun bei 170 °C und 8 mbar destilliert. Man erhält 3.00 g eines farblosen Öls.

Ausbeute: 3.00 g (94%).

$^1\text{H-NMR}$	(400 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, 4-H), 1.64 (s, 3H, 5-H), 2.21 (dq, 3J = 7.2 Hz, 2J = 3.2 Hz, 2H, 3-H), 7.32-7.36 (m, 5H, 7-H, 8-H, 9-H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3): δ = 8.98 (C-4), 22.4 (C-5), 31.8 (C-3), 61.0 (C-2), 126.5 (C-7), 127.7 (C-9), 128.8 (C-8), 140.7 (C-6), 178.5 (C-1).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3028 (w), 2977 (s), 2942 (m), 2882 (w), 1782 (vs), 1600 (w), 1584 (w), 1497 (m), 1459 (m), 1448 (m), 1385 (m), 1216 (w), 1157 (w), 1055 (w), 1032 (w), 995 (w), 933 (s), 906 (m), 803 (m), 763 (m), 742 (m), 700 (s), 664 (m), 636 (m), 548 (w), 459 (w).
Ei-MS	((70 eV): m/z (%) = 196 (1) [M^+], 178 (1) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 133 (100) [$\text{M}^+ - \text{CHOCl}$], 117 (7) [C_9H_9^+], 105 (8) [C_8H_9^+], 103 (7) [C_8H_7^+], 91 (51) [C_7H_7^+], 77 (5) [C_6H_5^+], 65 (1) [C_5H_5], 51 (2) [C_4H_3^+].
UV/VIS	Methanol: λ_{max} ($\log \epsilon$) = 204.84 (0.69).

9.3.6 ((2R)-2-Methyl-2-phenylbutansäure)-(1S)-1-phenylethylamid (R,S-35)



R,S-35

19.7 mg (0.10 mmol) (2R)-2-Methyl-2-phenylbutansäurechlorid (**R-34**)

48.5 mg (0.40 mmol) (1S)-1-Phenylethylamin

Das Säurechlorid wird in einem 5 ml Rundkolben mit Septum in 1 ml abs. Deuteriochloroform vorgelegt und mit 4 Äquivalenten des Amins versetzt. Nach 2 Stunden wird die Lösung durch eine mit Glaswolle und 1 cm Kieselgel gefüllte Pasteurpipette gefiltert. Die bei der Reaktion gebildeten Salze bleiben auf dem Kieselgel zurück. Das entstehende Produkt **R-35** wurde sofort für die NMR-Spektroskopie verwendet.

(R,S-35):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (t, 3J = 7.8 Hz, 3H, 4-H), 1.32 (d, 3J = 6.2 Hz, 3H, 10-H), 1.49 (s, 3H, 5-H), 1.95 - 2.12 (m, 2H, 3-H), 5.10 (dq, 3J = 8.2 Hz, 3J = 8.3 Hz, 1H, 11-H), 5.39 (d, 3J = 8.3 Hz, 1H, N-H), 7.12-7.39 (m, 5H, arom.).

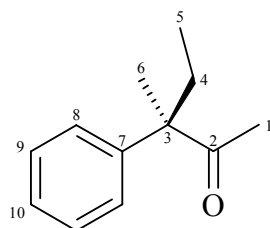
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 8.9 (C-4), 21.6 (C-10), 23.2 (C-5), 31.5 (C-3), 48.6 (C-11), 125.9 (C-7), 126.9 (C-13), 127.1 (C-15), 127.7 (C-9), 128.5 (C-8), 128.6 (C-14), 142.5 (C-6), 144.1 (C-12), 182.4 (C-1).

Aus einer Mischung von RS und SS bestimmt:

(S,S-35):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.75 (t, 3J = 7.8 Hz, 3H, 4-H), 1.32 (d, 3J = 6.2 Hz, 3H, 10-H), 1.52 (s, 3H, 5-H), 1.95 - 2.12 (m, 2H, 3-H), 5.10 (dq, 3J = 8.2 Hz, 3J = 8.3 Hz, 1H, 11-H), 5.39 (d, 3J = 8.3 Hz, 1H, N-H), 7.12-7.39 (m, 5H, arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 8.8 (C-4), 21.6 (C-10), 23.3 (C-5), 31.6 (C-3), 48.7 (C-11), 126.0 (C-7), 126.9 (C-13), 127.1 (C-15), 127.7 (C-9), 128.5 (C-8), 128.6 (C-14), 142.5 (C-6), 144.1 (C-12), 182.4 (C-1).

9.3.7 (3R)-3-Methyl-3-phenylpentan-2-on (R-36)**R-36**

375 mg (14.2 mmol) Magnesium

2.02 g (14.2 mmol) Methyljodid

2.80 g (14.2 mmol) 2-Methyl-2-phenylbutansäurechlorid (**R-34**)

2.71 g (14.2 mmol) Kupferjodid

In einem ausgeheizten 100 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Septum und Rückflusskühler wird unter Stickstoff 375 mg (14.2 mmol) Magnesium vorgelegt. Es werden 5ml einer Lösung

von 2.02 g (14.2 mmol) Methyljodid in 50 ml abs. Ether zugegeben. Nach Start der Reaktion wird die restliche Lösung innerhalb von 2 Stunden zugetropft. Die Lösung wird noch 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt.

In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler wird unter Stickstoff 2.71 g (14.2 mmol) Kupferiodid in 50 ml abs. Ether auf -20 °C gekühlt. Zu dieser Suspension wird nun über ein Septum 2.80 g (14.2 mmol) des Säurechlorids zugetropft. Die zuvor hergestellte Grignard-Lösung wird nun innerhalb von 60 Minuten zugetropft. Die Suspension färbt sich intensiv gelb. Man rührt weiter 5 Stunden bei -20 °C und 15 Stunden bei Raumtemperatur danach stoppt man mit Eiswasser vorsichtig die Reaktion. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert. Nach dem Waschen der Etherphase mit Wasser wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers bleiben 2.38 g (95%) leicht gelbes Öl zurück. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat, 3:1, $R_f = 0.3$) wird (3R)-3-Methyl-3-phenylpentan-2-on (**R-36**) als farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 2.06 g (82%).

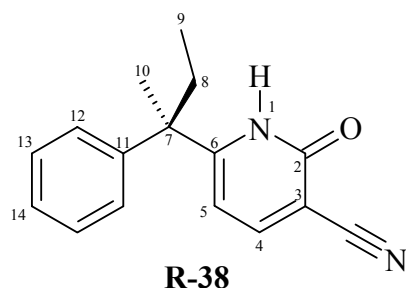
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, 5-H), 1.45 (s, 3H, 1-H), 1.85 (s, 3H, 6-H), 2.00 (q, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, 4-H), 7.19-7.38 (m, 5H, 8-H, 9-H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.69$ (C-5), 20.8 (C-6), 25.9 (C-1), 29.9 (C-4), 56.2 (C-3), 126.4 (C-8), 126.8 (C-10), 128.7 (C-9), 143.0 (C-7), 211.0 (C-2).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3397$ (w), 3087 (w), 3059 (w), 3025 (w), 3025 (w), 2971 (s), 1709 (vs), 1600 (w), 1495 (m), 1447 (m), 1353 (s), 1222 (m), 1128 (m), 1100 (w), 1032 (w), 1005 (w), 958 (w), 758 (s), 702 (s), 588 (m), 545 (w).

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 177 (2) $[\text{M} + \text{H}^+]$, 161 (3) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 147 (12) $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6]$, 133 (91) $[\text{M}^+, - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}]$, 117 (12) $[\text{C}_9\text{H}_9^+]$, 105 (25) $[\text{C}_8\text{H}_9^+]$, 103 (7) $[\text{C}_8\text{H}_7^+]$, 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$, 77 (7) $[\text{C}_6\text{H}_5^+]$, 65 (3) $[\text{C}_5\text{H}_5^+]$, 51 (3) $[\text{C}_4\text{H}_3^+]$.

UV/VIS Methanol λ_{max} ($\log \epsilon$) = 203.98 (0.12)

9.3.8 6-((1R)-1-Methyl-1-phenylpropyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (R-38)

1.05 g (20 mmol) Natriummethanolat

2.30 g (13.0 mmol) (3R)-3-Methyl-3-phenylpentan-2-on (**R-36**)

1.57 ml (20 mmol) Ethylformiat

849 mg (10.1 mmol) Cyanoacetamid

Nach der allgemeine Vorschrift (Abschnitt 9.1.1) für die Synthese von 3-Cyano-2-pyridonen wird nun das chirale 6-((1R)-1-Methyl-1-phenylpropyl)-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**R-38**) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 3:1, $R_f = 0.34$) wird das **R-38** als farblose weiße Nadeln (1.54 g, 47%) mit einem Schmelzpunkt von 212 °C erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.75 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, 9-H), 1.59 (s, 3H, 10-H), 2.11 (q, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, 8-H), 6.31 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, C-5), 7.13-7.34 (m, 5H, 12-H, 13-H, 14-H), 7.80 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, 4-H), 9.95 (s, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 8.61 (C-9), 24.7 (C-10), 32.0 (C-8), 47.3 (C-7), 102.9 (C-3), 103.6 (C-6), 115.3 (C-15), 127.1 (C-12), 127.6 (C-14), 129.0 (C-13), 142.6 (C-11), 147.9 (C-5), 160.8 (C-2), 161.7 (C-4).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435 (br,m), 3157 (w), 3059 (w), 2974 (w), 2882 (w), 2227 (s), 1590 (vs), 1589 (m), 1566 (m), 1494 (m), 1456 (m), 1388 (w), 1323 (m), 1203 (m), 1178 (m), 1120 (w), 1030 (w), 989 (w), 916 (m), 812 (m), 776 (m), 760 (m), 704 (s), 633 (w), 592 (m), 515 (w), 478 (w).

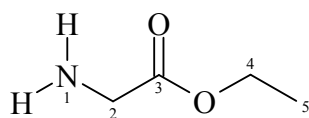
EI-MS (70 eV): m/z (%) = 252 (56) [M^+], 237 (20) [$M^+ - CH_3$], 224 (27) [$M^+ - C_2H_6$], 223 (100) [$M^+ - C_2H_5$], 105 (10) [$C_8H_9^+$], 91 (6) [$C_7H_7^+$], 77 (3) [$C_6H_5^+$], 65 (3) [$C_5H_5^+$], 51 (3) [$C_4H_3^+$].

UV/VIS Methanol: λ_{max} ($\log \epsilon$) = 205.38 (0.39), 236.36 (0.11), 336.13 (0.25).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{22} = 14.3^\circ$ bei 0.5 g / 100 ml in Chloroform.

9.4 Synthese von Aminosäureethylester^[1,95]

9.4.1 Glycinethylester (**12**)



12

3.00 g (21.5 mmol) Glycinethylesterhydrochlorid (**12**·HCl)

10 ml 50% Natronlauge

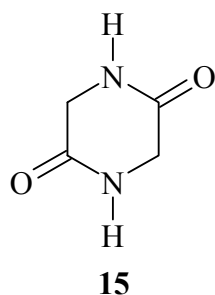
3.00 g (21.5 mmol) Glycinethylesterhydrochlorid (**12**·HCl) wird in 20 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit 10 ml 50% Natronlauge versetzt. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Diethylether wird die organische Phase bei 10 °C Wasserbadtemperatur im Vakuum von Diethylether befreit. Nach NMR-Kontrolle wird das farblose Öl bei -18 °C bis zur weiteren Verwendung gelagert. Die Ausbeute beträgt 1.35 g (13.1 mmol, 61%) an **12**.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 4.44 (s, br, 2H, NH₂), 4.16 (t, ³J = 6.9 Hz, 4-H), 3.91 (d, ³J = 2.4 Hz, 2H, 2-H), 1.18(q, ³J = 6.9 Hz, 3H, 5-H).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 14.2(C-5), 41.9 (C-2), 61.3 (C-4), 113.6 (C-3).

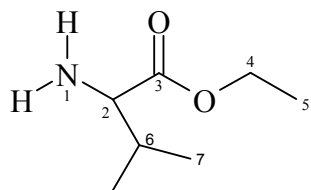
Bei Raumtemperatur wandelt sich Glycinethylester **12** in einen farblosen Feststoff um.^[95-101]

Im Massenspektrum stimmt diese Substanz mit 2,5-Piperazindion aus der Massenspektroskopie-Datenbank überein.



15

MS (EI): m/z (%) = 114 (100) [M⁺], 100 (1), 71 (52) [M⁺ - CHNO], 43 (24) [CHNO⁺].

9.4.2 D,L-Valinethylester (20)^[108]**20**

2.34 g (20.0 mmol) D,L-Valin

2.62 g (22.0 mmol) Thionylchlorid

2.34 g (20.0 mmol) D,L-Valin wird in 50 ml Ethanol suspendiert. Unter Eiskühlung wird 2.62 g (22.0 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Unter leichter Gasentwicklung entsteht eine gelbe Lösung, die auf Raumtemperatur gebracht wird. Nach 12 Stunden und Entfernen des Lösemittels bleiben leicht gelbe Kristalle zurück. Die Ausbeute beträgt 2.88 g (19.9 mmol, 99%) an **20**.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 4.40 (s, br, 2H, NH₂), 4.16 (t, ³J = 6.9 Hz, 2H, 4-H), 3.48 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 1-H), 2.20-2.04 (m, 1H, 6-H), 1.22 (t, ³J = 6.9 Hz, 3H, 5-H), 0.93 (d, ³J = 7.2 Hz, 3H, 7-H), 0.96 (d, ³J = 7.2 Hz, 3H, 7-H).

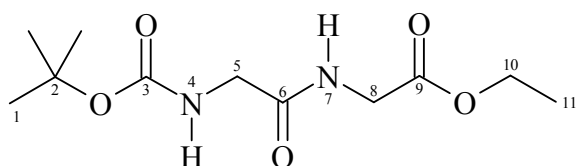
9.5 Synthese von *N*-Boc geschützten Dipeptiden

Alle Referenzsubstanzen wurden nach einer ähnlichen Methode dargestellt, wie sie auch für die Kinetik verwendet wurde. Die Reaktionsbedingungen wurden in diesem Fall etwas modifiziert, um die langen Reaktionszeiten zu verkürzen. Durch Zusatz einer starken Hilfsbase kann die Reaktion eines aktivierten Esters mit einem Amin stark beschleunigt werden. Zu diesem Zweck wurde Triethylamin in großem Überschuss zugesetzt. Die Aminkomponente wird als Hydrochlorid eingesetzt und *in situ* durch das Triethylamin freigesetzt.

9.5.1 Allgemeine Vorschrift

1.0 mmol *N*-Boc-Aminosäure-*p*-nitrophenylester und 2.0 mmol Aminosäureethylester Hydrochlorid werden in 10 ml Dichlormethan suspendiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10 mmol Triethylamin gestartet. Durch das sich bildende *p*-Nitrophenolat wird die Reaktionsmischung sofort gelb. Die Reaktion wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt, wobei die Chromatogramme mit Ninhydrin angefärbt werden. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abfiltriert. Nach dem Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand über Kieselgel säulenchromatographisch getrennt.

9.5.2 *N*-Boc-glycyl-glycinethylester (14)



14

296 mg (1.0 mmol) *N*-Boc-Glycin-*p*-nitrophenylester (**13**)

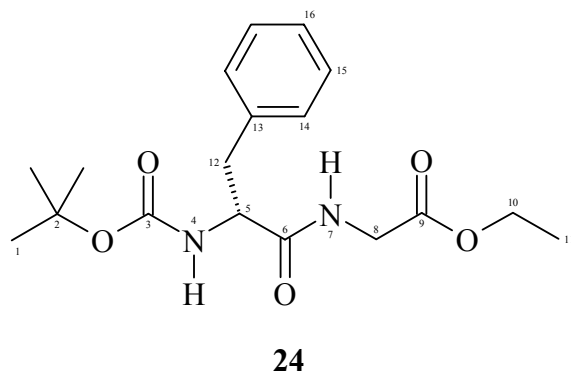
293 mg (2.0 mmol) Glycinethylester Hydrochlorid (**12** · HCl)

1.02 g (10 mmol) Triethylamin

Nach der säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel mit einem Lösemittelgemisch von Essigester/Hexan im Verhältnis 2:1 beträgt die Ausbeute 195 mg (0.75 mmol, 75%) eines leicht gelben Öls.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.61 (s, 1H, 7-H), 5.18 (s, 1H, 4-H), 4.02 (d, 3J = 7.2 Hz, 2H, 8-H), 4.18 (q, 3J = 7.2 Hz, 2H, 10-H), 3.82 (d, 3J = 6.2 Hz, 2H, 5-H), 1.43 (s, 9H, 1-H), 1.27 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, 11-H).
- $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.1 (C-11), 28.3 (C-1), 41.3 (C-8), 44.3 (C-5), 61.6 (C-10), 80.5 (C-2), 169.6 (C-3), 169.6 (C-9), 156.0 (C-6).
- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3333 (s, br), 2980 (m), 2935 (w), 1747 (s), 1681 (vs), 1531 (vs), 1454 (w), 1392 (m), 1368 (s), 1276 (m), 1250 (m), 1203 (vs), 1169 (vs), 1028 (m), 946 (w), 863 (w), 783 (w).
- EI-MS (70 eV): m/z (%) = 261 [$\text{M} + \text{H}^+$], 204 (18) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 187 (22) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$], 159 (19) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$], 141 (25), 130 (43) [$\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3^+$], 114 (37) [$\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2^+$], 113 (49) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2^+$], 102 (28) [$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2^+$], 85 (28), 76 (19), 57 (15) [C_4H_9^+].

9.5.2 *N*-Boc-D-phenylalaninyl-glycinylester (24)



386 mg (1.0 mmol) *N*-Boc-D-Phenylalanin-p-nitrophenylester

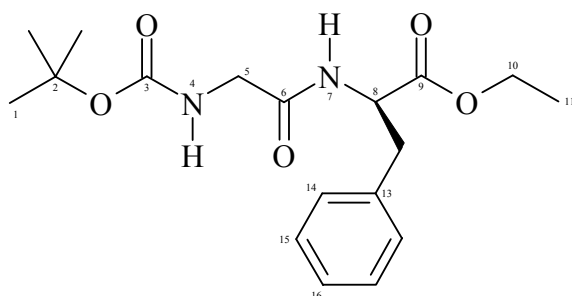
293 mg (2.0 mmol) Glicinylester Hydrochlorid (**12** · HCl)

1.02 g (10 mmol) Triethylamin

Die Ausbeute beträgt, nach der säulenchromatographischen Trennung über Kieselgel mit einem Lösemittelgemisch von Essigester/Hexan im Verhältnis 1:1, 224 mg (0.64 mmol, 64%) eines leicht gelben Öls.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.15-7.34 (m, 5H, 14-H, 15-H, 16-H), 6.38 (m, 1H, 7-H), 4.96 (m, 1H, 4-H), 4.18 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, 10-H), 4.40 (m, 1H, 5-H), 3.97 (dd, $^1J = 10.1$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, 8-H), 3.92 (dd, $^1J = 10.2$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, 8-H), 3.08 (m, 2H, 12-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.26 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, 11-H),
- $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.4 (C-9), 169.3 (C-3), 136.6 (C-15), 128.7 (C-14), 127.0 (C-16), 81.1 (C-2), 61.5 (C-10), 55.8 (C-5), 41.4 (C-8), 38.3 (C-12), 28.8 (C-1), 14.1 (C-11).
- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3334 (s, br), 2982 (m), 2935 (w), 1748 (s), 1692 (vs), 1684 (s), 1661 (vs), 1522 (vs), 1455 (w), 1392 (m), 1368 (s), 1296 (m), 1247 (m), 1208(vs), 1170 (vs), 1045 (m), 1019 (m), 859 (w), 756 (w), 702 (w).
- EI-MS (70 eV): m/z (%) = 351 (2) $[\text{M} + \text{H}^+]$, 294 (14) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8]$, 277 (9) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}]$, 249 (9) $[\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2]$, 233 (25), 220 (16), 203 (5), 164 (48) $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2^+]$, 159 (30) $[\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3^+]$, 146 (23), 120 (85) $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}^+]$, 113 (10), 102 (8) $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2^+]$, 91 (25) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$, 57 (100) $[\text{C}_4\text{H}_9^+]$.
- UV/VIS Methanol: λ_{max} ($\log \epsilon$) = 212 (0.3).

9.5.3 *N*-Boc-glycyl-D-phenylalaninethylester (**23**)



23

296 mg (1.0 mmol) *N*-Boc-Glycin-p-nitrophenylester (**13**)

459 mg (2.0 mmol) D-Phenylalaninethylester Hydrochlorid (**21** · HCl)

1.02 g (10 mmol) Triethylamin

Die Ausbeute beträgt, nach der säulenchromatographischen Trennung über Kieselgel mit einem Lösemittelgemisch von Essigester/Hexan im Verhältnis 1:1, 248 mg (0.71 mmol) 71% an leicht gelben Kristallen.

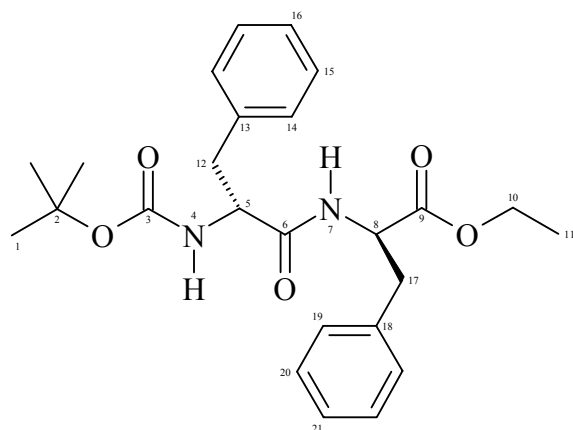
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.15-7.34 (m, 5H, 14-H, 15-H, 16-H) 6.48 (d, 1H, 7-H), 5.06 (s, 1H, 4-H), 4.83 (dt, 1H, 8-H), 4.17 (q, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, 2H, 10-H), 3.81 (dd, $^1\text{J} = 11.3$ Hz, $^3\text{J} = 4.9$ Hz, 4H, 7-H), 3.72 (dd, $^1\text{J} = 11.3$ Hz, $^3\text{J} = 4.9$ Hz, 1H, 4-H), 3.13 (d, 2H, 12-H), 1.44 (s, 9H, 1-H), 1.23 (t, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, 3H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.2 (C-9), 168.9 (C-3), 135.7 (C-15), 128.6 (C-14), 127.1 (C-16), 80.4 (C-2), 61.6 (C-10), 53.1 (C-8), 44.3 (C-5), 38.0 (C-12), 28.3 (C-1), 14.1 (C-11),

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3324 (s, br), 2980 (m), 2934 (w), 1722 (vs), 1681 (vs), 1604 (w), 1519 (s), 1455(m), 1392 (m), 1368 (s), 1296 (m), 1278 (m), 1249(m), 1170 (s), 1117 (w), 1030 (m), 940 (w), 863 (m), 745 (m), 702 (m).

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 351 $[\text{M} + \text{H}^+]$, 294 (14) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8]$, 277 (8) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}]$, 249 (3) $[\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2]$, 221 (6) $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3^+]$, 220 (4), 203 (12), 177 (18), 176 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}^+]$, 148 (12), 131 (15) $[\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2^+]$, 120 (38) $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}^+]$, 102 (40) $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2^+]$, 91 (19) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$, 57 (42) $[\text{C}_4\text{H}_9^+]$.

UV/VIS Methanol: λ_{max} ($\log \epsilon$) = 201 (0.94).

9.5.5 *N*-Boc-D-phenylalaninyl-D-phenylalaninethylester (**25**)**25**

386 mg (1.0 mmol) *N*-Boc-D-Phenylalanin-p-nitrophenylester

459 mg (2.0 mmol) D-Phenylalaninethylester Hydrochlorid (**21** · HCl)

1.02 g (10 mmol) Triethylamin

Die Ausbeute beträgt, nach der säulenchromatographisch Trennung über Kieselgel mit einem Lösemittelgemisch von Essigester/Hexan im Verhältnis 1:2, 198 mg (0.45 mmol, 45%) an farblosen Kristallen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.91-7.36 (m, 10H, arom), 6.29 (d, 1H, 7-H), 4.92 (m, 1H, 4-H), 4.75 (m, 1H, 8-H), 4.33 (m, 1H, 4-H), 4.01 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, 10-H), 3.05 (m, 4H, 12-H, 17-H), 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.22 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 170.9 (C-9), 170.7 (C-3), 155.1 (C-6), 136.5 (C-18), 135.7 (C-13), 129.4 (C-19), 129.3 (C-14), 128.7 (C-20), 128.5 (C-15), 127.1 (C-21), 127.0 (C-16), 80.4 (C-2), 61.4 (C-10), 55.7 (C-5), 53.3 (C-8), 38.3 (C-12), 38.1 (C-17), 28.2 (C-1), 14.1 (C-11),

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3338 (vs, br), 3063 (w), 3030 (w), 2932 (w), 2934 (w), 2979 (m), 2931 (w), 1735 (s), 1686 (s), 1656 (vs), 1523 (s), 1495 (m), 1455 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1295 (m), 1168 (s), 1043 (w), 1030 (m), 863 (w), 750 (m), 699 (s), 631 (w).

EI-MS	(70 eV): m/z (%) = 440 [M^+], 384 (31) [$M^+ - C_4H_8$], 367 (11) [$M^+ - C_4H_9O$], 323 (33) [$M^+ - C_5H_9O_2$], 293 (11) [$M^+ - C_4H_9 - C_7H_7$], 249 (35) [$M^+ - C_5H_8O_2 - C_7H_7$], 208 (14), 176 (29), 164 (40) [$C_9H_{10}NO_2^+$], 147 (18), 131 (15), 120 (100) [$C_8H_{10}N^+$], [$C_8H_{10}N^+$], 91 (44) [$C_7H_7^+$], 57 (80) [$C_4H_9^+$].
UV/VIS	Methanol: λ_{max} ($\log \epsilon$) = 202 (1.14).

10 Anhang

10.1 VNMR Auswertungs-Macros 3.1.4:

Macros für Integralverhältnisse

```
intmod = 'partial'
$i = 1
REPEAT
ds($i)
dli
write ('file','daten','%10f',liamp[2])
$i = $i + 1
UNTIL $i > arraydim
```

```
intmod = 'partial'
$i = 1
REPEAT
ds($i)
dli
write ('file','daten','%10f',liamp[4])
$i = $i + 1
UNTIL $i > arraydim
```

Macro für Verschiebung des Peaks

```
intmod = 'partial'
$i = 1
REPEAT
ds($i)
$freq=0
peak:$freq,cr
write ('file','daten',cr)
$i = $i + 1
UNTIL $i > arraydim
```

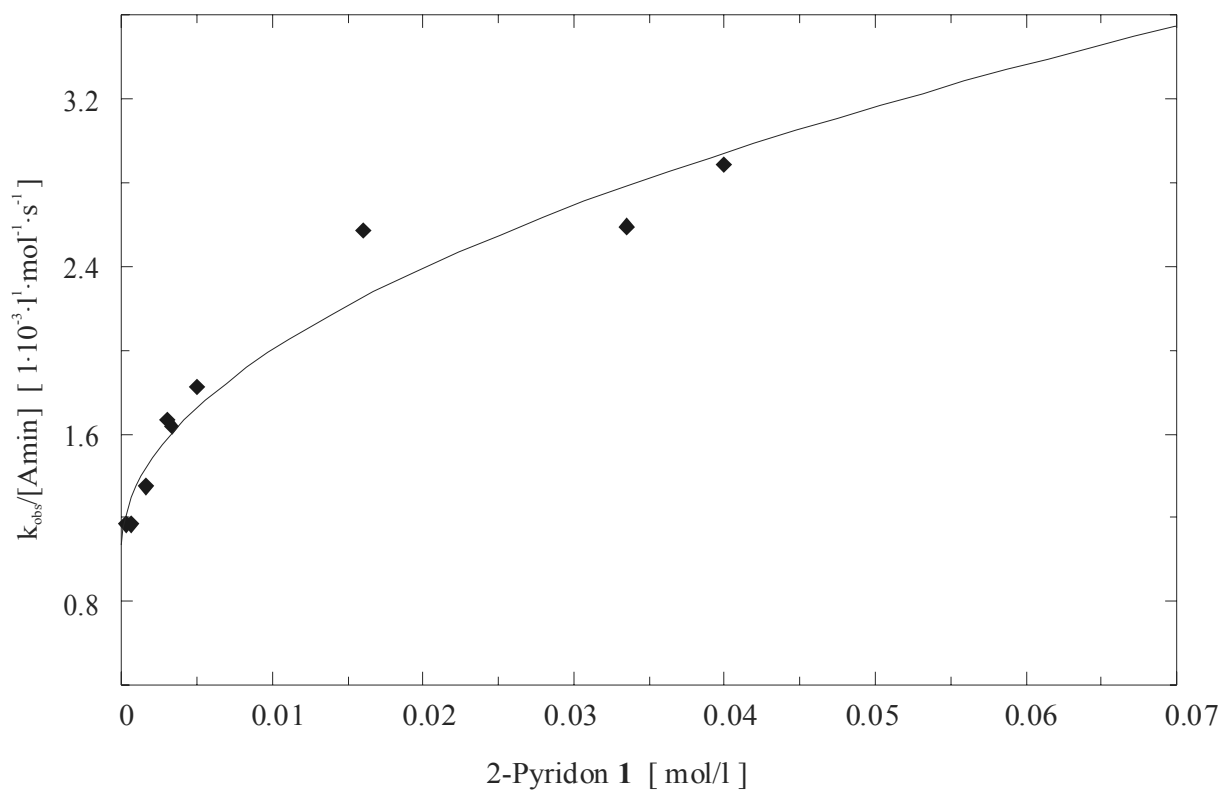
10.2 Kinetische Messwerte zu Kapitel 3.3.2 und 3.3.3:

Tabelle 10.1: Beobachtete Geschwindigkeitskonstante für die Reaktion von Butylamin (**3**) (250 mmol/l) mit p-Nitrophenylacetat (**2**) (50 mmol/l) in Deuteriochloroform bei 23 °C, katalysiert mit den 2-Pyridonen **1**, **7**, **9**, und **10**.

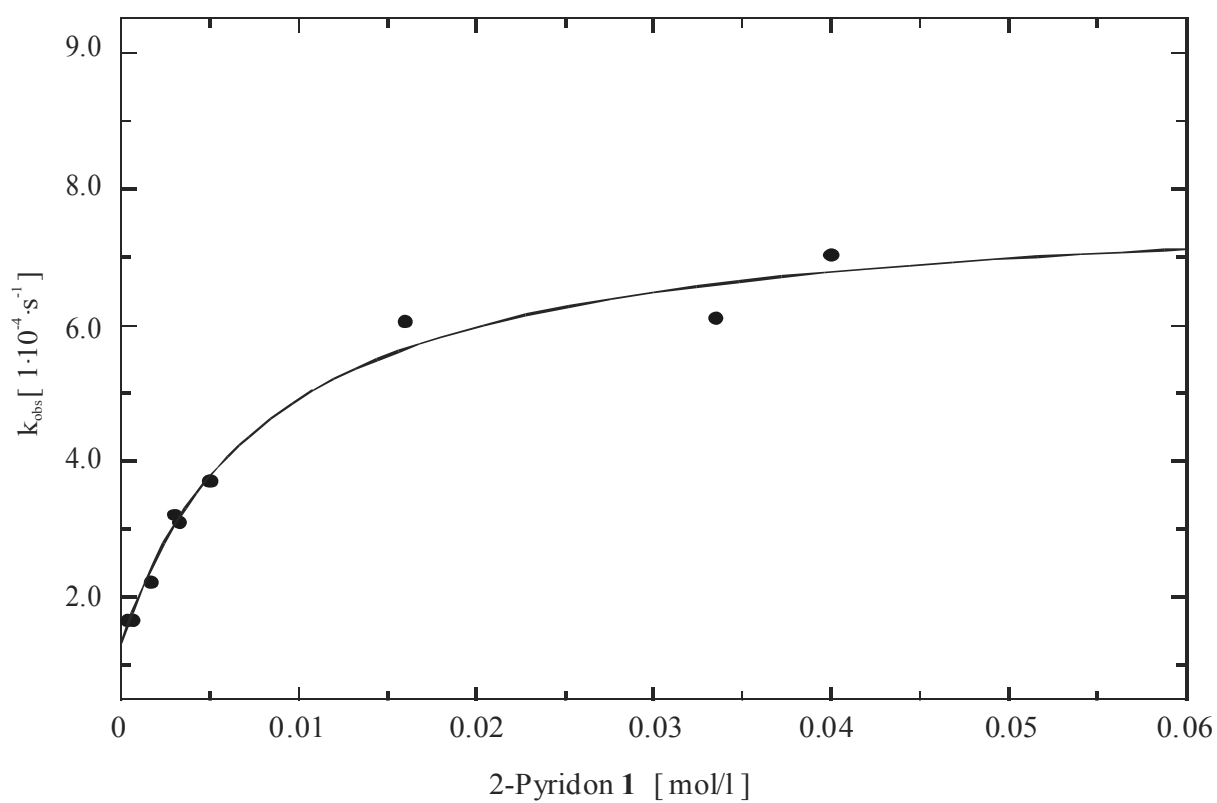
[1] [mmol/l]	k_{obs} [10 ⁻⁴ s ⁻¹]	[7] [mmol/l]	k_{obs} [10 ⁻⁴ s ⁻¹]	[9] [mmol/l]	k_{obs} [10 ⁻⁴ s ⁻¹]	[10] [mmol/l]	k_{obs} [10 ⁻⁴ s ⁻¹]
0.34	7.30	0.200	6.97	0.500	6.90	0.063	6.34
0.67	7.31	0.400	6.99	1.25	6.94	0.10	6.54
1.66	8.42	0.500	7.14	2.50	7.46	0.25	6.75
3.00	10.42	1.00	7.13	3.75	7.70	0.38	8.12
3.30	10.21	2.50	7.63	10.0	8.50	0.50	8.45
5.00	11.41	4.00	8.40	15.0	8.76	1.00	7.71
16.0	16.08	5.56	8.56	33.33	9.21	1.25	8.94
33.5	16.20			50.0	10.11	2.50	8.55
40.0	18.05					5.00	9.53
						7.50	10.13
						25.0	13.29
						37.5	14.34
						50.0	16.33

10.3 Esteraminolyse 2-Pyridon (1)

10.3.1 Dimerisierung

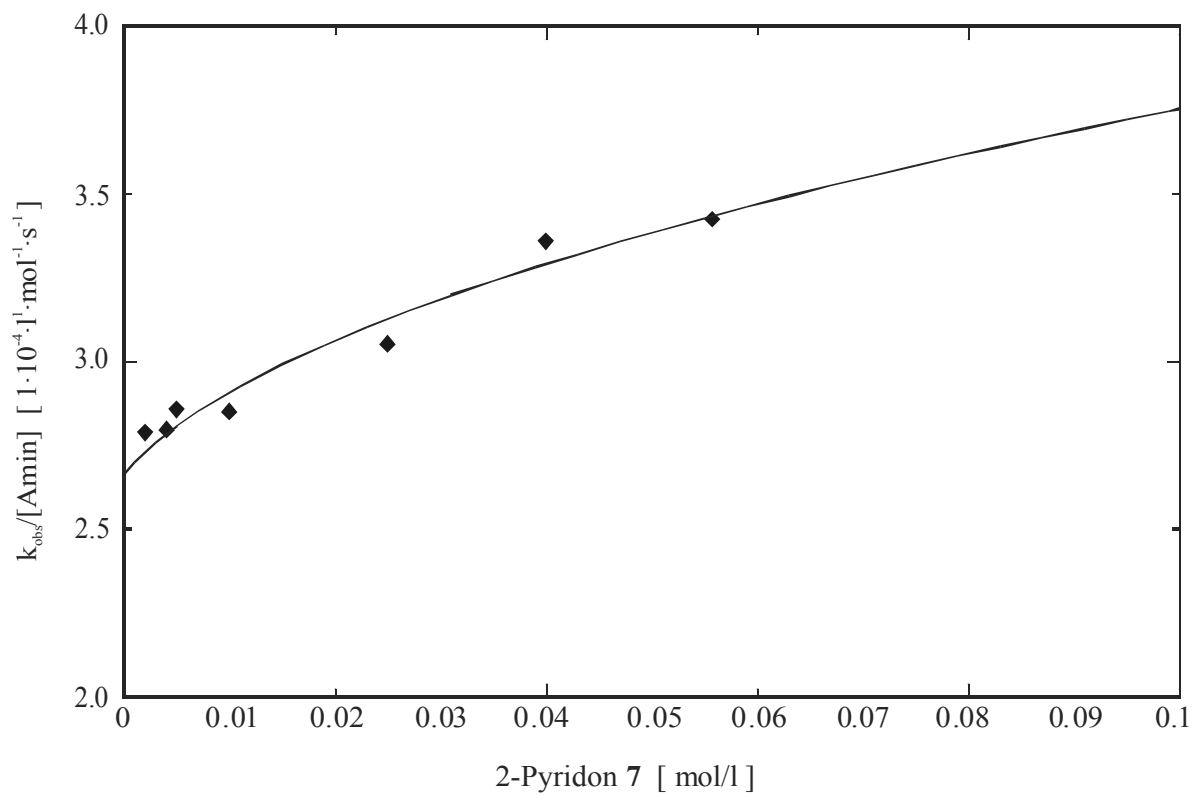


10.3.2 Vorgelagertes Gleichgewicht

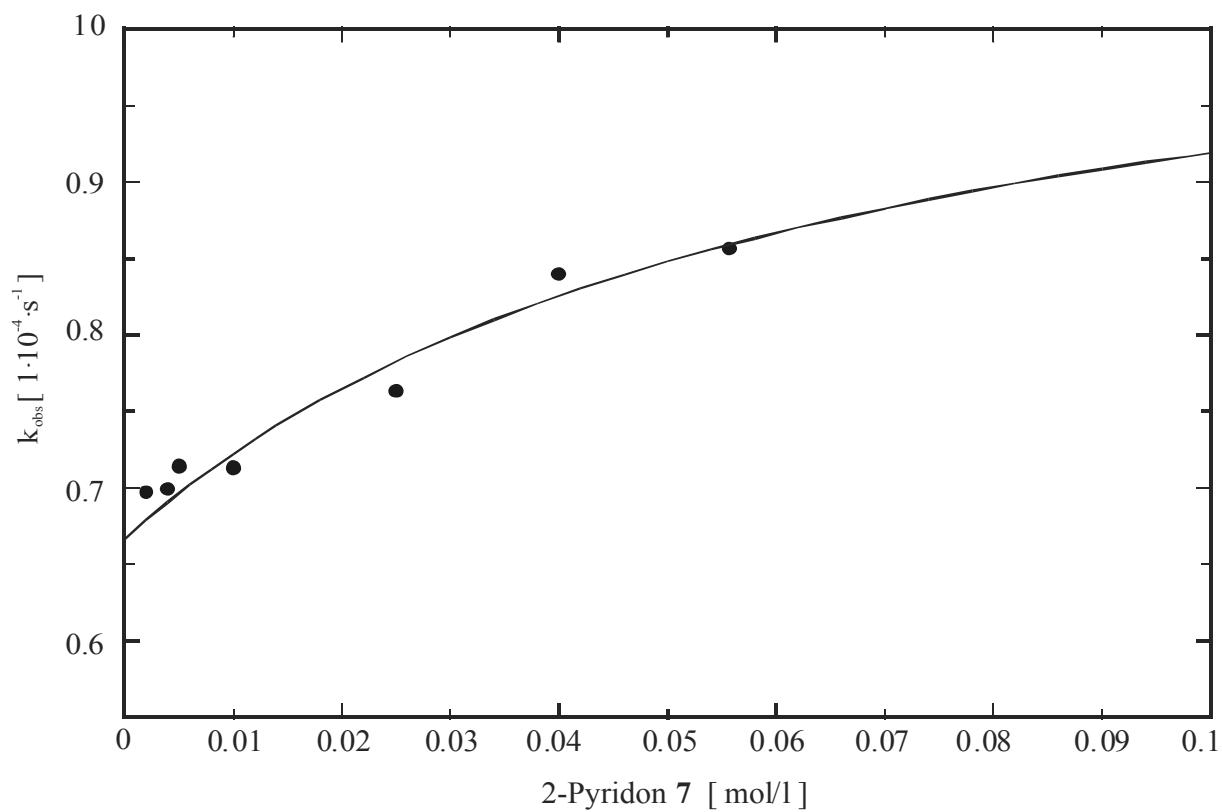


10.4 Esteraminolyse 6-Ethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (7)

10.4.1 Dimerisierung

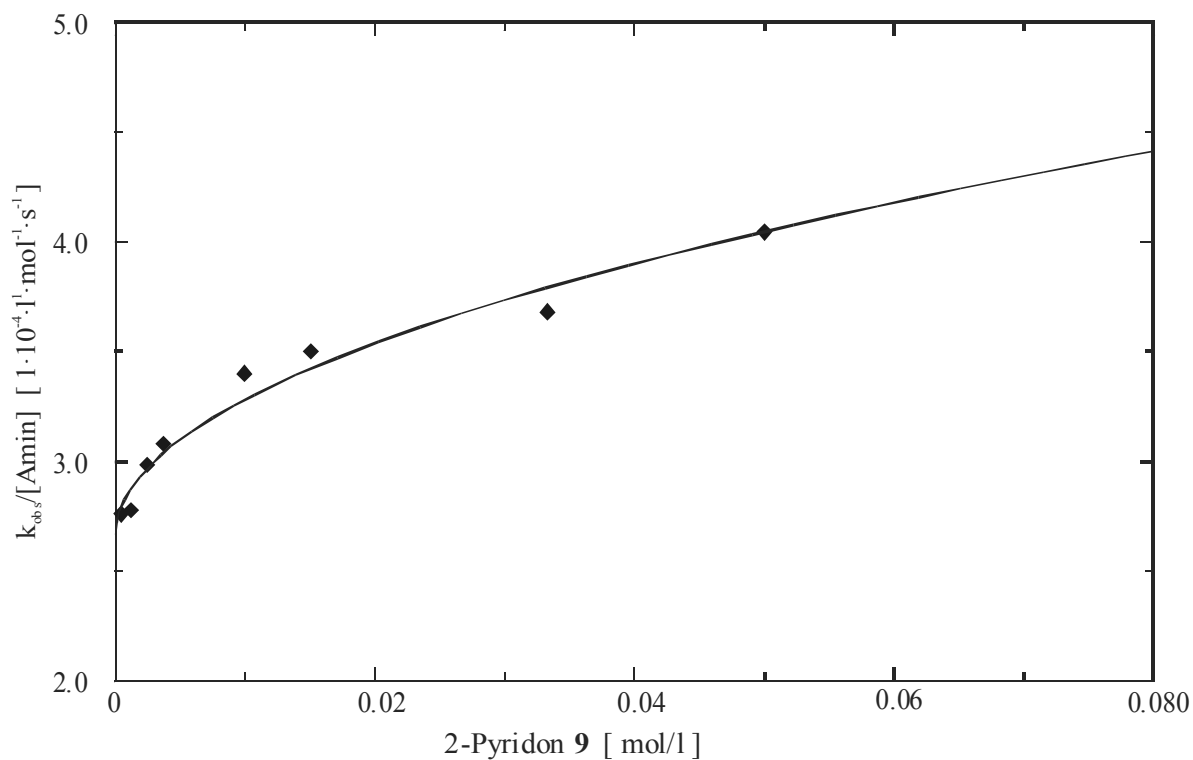


10.4.2 Vorgelagertes Gleichgewicht

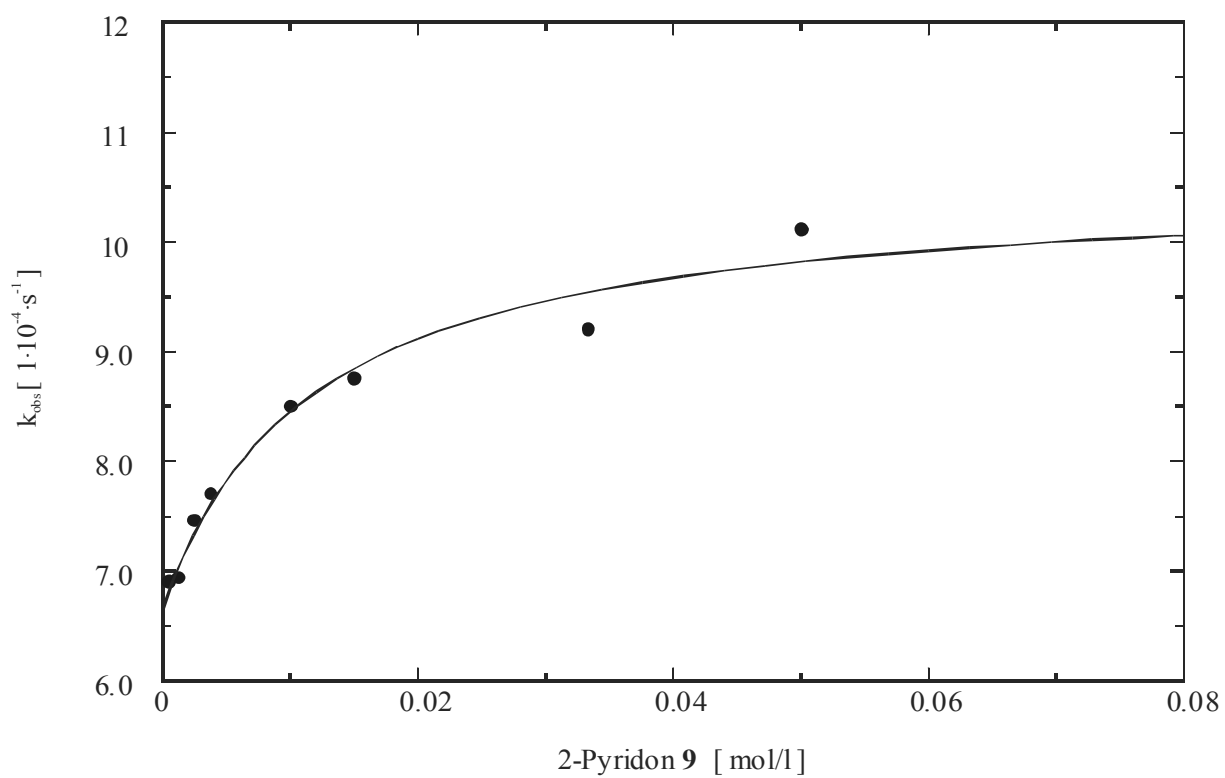


10.5 Esteraminolyse mit 6-(1-Methylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (9)

10.5.1 Dimerisierung



10.5.2 Vorgelagertes Gleichgewicht



10.6 Strukturdaten auf B3LYP/6-31G(d) Niveau

2-Pyridon (1a)

```
1\1\GINC-Z5\FOpt\RB3LYP\6-31G(d)\C5H5N1O1\HARRY\12-Jul-2000\0\#\#BECKE3
LYP/6-31G(D) IOP(1/7=100) OPT\hlyp1\0,1\N,-1.136899928,-0.2462407444
,-0.013699836\C,-1.136899928,1.1184262456,-0.013699836\C,0.0128909161,
-1.069848258,0.0001553377\O,-0.1080286244,-2.2906817264,-0.0013017632\
H,-2.1107604677,1.5965205408,-0.0254350198\C,1.254955718,1.0568683214,
0.0151224281\C,0.0401915765,1.8068503995,0.0004843153\C,1.2507849629,-
0.3090764702,0.0150721698\H,2.2026336579,1.5902963947,0.0265421072\H,0
.0428008107,2.8899473761,0.000515757\H,2.1674962152,-0.8880122637,0.02
61186951\H,-2.0111811977,-0.7589344555,-0.0242350728\Version=SGI-G98R
evA.6\State=1-A'\HF=-323.5179124\RMSD=9.000e-09\RMSF=4.364e-05\Dipole=
-0.5057702,0.,1.5577061\PG=CS [SG(C5H5N1O1)]\@
```

2-Hydroxypyridin (1b)

```
1\1\GINC-Z5\FOpt\RB3LYP\6-31G(d)\C5H5N1O1\HARRY\12-Jul-2000\0\#\#BECKE3
LYP/6-31G(D) IOP(1/7=100) OPT\hlyp2\0,1\N,-1.1856929297,-0.291109826
6,0.0065954297\C,-1.1856929297,1.0514379534,0.0065954297\C,-0.00503057
75,-0.9043857226,0.0000279826\O,-0.0096602561,-2.2587446395,0.00005373
53\H,-2.1668396353,1.522643421,0.0120530688\C,1.2035075075,1.151023972
,-0.0066945235\C,-0.0271732756,1.8201545239,0.0001511516\C,1.229008336
,-0.2362179674,-0.0068363721\H,2.1349417519,1.7108986322,-0.0118756365
\H,-0.0827435866,2.9037170288,0.0004602621\H,2.1530358022,-0.803566260
6,-0.0119762849\H,-0.9489761392,-2.5180434753,0.00527869\Version=SGI-
G98RevA.6\State=1-A'\HF=-323.5158862\RMSD=7.837e-09\RMSF=2.870e-05\Dip
ole=0.1516448,0.,0.4446413\PG=CS [SG(C5H5N1O1)]\@
```

2-Hydroxypyridin (1c)

```
1\1\GINC-Z5\FOpt\RB3LYP\6-31G(d)\C5H5N1O1\HARRY\13-Jul-2000\0\#\#BECKE3
LYP/6-31G(D) IOP(1/7=100) OPT\hlyp3\0,1\N,-1.2078314523,-0.294662871
2,0.0380340608\C,-1.2078314523,1.0439183288,0.0380340608\C,-0.02850479
85,-0.9056634215,0.0008976031\O,-0.099123489,-2.264513885,0.0031213534
\H,-2.1903491322,1.5125125139,0.0689730938\C,1.1754739014,1.1651396161
,-0.0370151363\C,-0.054914858,1.825516009,0.0017292438\C,1.2005024099,
-0.2243835782,-0.0378032726\H,2.1065119314,1.724941505,-0.0663330987\H
,-0.1186365984,2.9086721074,0.0037358123\H,2.1412779991,-0.7692506632,
-0.0674278663\H,0.8006526624,-2.6252860096,-0.0252121867\Version=SGI-
G98RevA.6\State=1-A'\HF=-323.506851\RMSD=8.024e-09\RMSF=1.778e-05\Dipo
le=1.249586,0.,0.3901052\PG=CS [SG(C5H5N1O1)]\@
```

2-Pyridon Dimer (1a-1a)

```
1\1\GINC-TRURL\FOpt\RB3LYP\6-31G(d)\C10H10N2O2\HARRY\06-Jul-2000\1\#\#B
ECKE3LYP/6-31G(D) OPT=Z-MATRIX IOP(1/7=100) SCF=DIRECT\dllyp2sym\0,1\
X\X,1,3.\C,1,b2,2,90.\C,1,b2,2,90.,3,180.,0\O,3,b3,1,a3,2,90.,0\O,4,b3
,1,a3,2,90.,0\N,3,b4,1,a4,5,180.,0\N,4,b4,1,a4,6,180.,0\C,7,b5,3,a5,5,
180.,0\C,8,b5,4,a5,6,180.,0\C,3,b6,7,a6,9,0.,0\C,4,b6,8,a6,10,0.,0\C,1
1,b7,3,a7,5,180.,0\C,12,b7,4,a7,6,180.,0\C,9,b8,7,a8,3,0.,0\C,10,b8,8,
a8,4,0.,0\H,9,b9,7,a9,3,180.,0\H,10,b9,8,a9,4,180.,0\H,11,b10,3,a10,7,
180.,0\H,12,b10,4,a10,8,180.,0\H,13,b11,11,a11,3,180.,0\H,14,b11,12,a1
1,4,180.,0\H,15,b12,9,a12,7,180.,0\H,16,b12,10,a12,8,180.,0\H,1,b13,2,
90.,5,d1,0\H,1,b13,2,90.,6,d1,0\H,2,b2=2.04935904\b3=1.24851059\b4=1.3928
3729\b5=1.35872848\b6=1.44252547\b7=1.37021971\b8=1.36829377\b9=1.0849
7106\b10=1.08416594\b11=1.08750077\b12=1.08325079\b13=1.19824561\A3=60
.25693246\A4=60.37762683\A5=124.35506494\A6=114.56012558\A7=121.174953
69\A8=121.07823717\A9=115.36611134\A10=116.60038216\A11=119.57448774\A
12=120.58610127\d1=68.39707162\Version=x86-Linux-G98RevA.6\State=1-AG
\HF=-647.0721317\RMSD=4.451e-09\RMSF=1.614e-05\Dipole=0.,0.,0.\PG=C02H
```


[SGH(C10H10N2O2)]\ \@

2-Pyridon Dimer (1b-1b)

1\1\GINC-PIRX\FOpt\RB3LYP\6-31G(d)\C10H10N2O2\HARRY\06-Jul-2000\1\#\#BECKE3LYP/6-31G(D) OPT=Z-MATRIX IOP(1/7=100) SCF=DIRECT\dllyp1sym becke3LYP/6-31G(d) opt\0,1\X\X,1,3.\C,1,b2,2,90.\C,1,b2,2,90.,3,180.,0\O,3,b3,1,a3,2,90.,0\O,4,b3,1,a3,2,90.,0\N,3,b4,1,a4,5,180.,0\N,4,b4,1,a4,6,180.,0\C,7,b5,3,a5,5,180.,0\C,8,b5,4,a5,6,180.,0\C,3,b6,7,a6,9,0.,0\C,4,b6,8,a6,10,0.,0\C,11,b7,3,a7,5,180.,0\C,12,b7,4,a7,6,180.,0\C,9,b8,7,a8,3,0.,0\C,10,b8,8,a8,4,0.,0\H,9,b9,7,a9,3,180.,0\H,10,b9,8,a9,4,180.,0\H,11,b10,3,a10,7,180.,0\H,12,b10,4,a10,8,180.,0\H,13,b11,11,a11,3,180.,0\H,14,b11,12,a11,4,180.,0\H,15,b12,9,a12,7,180.,0\H,16,b12,10,a12,8,180.,0\H,1,b13,2,90.,5,d1,0\H,1,b13,2,90.,6,d1,0\|b2=2.04788059\b3=1.32990911\b4=1.34231856\b5=1.34638226\b6=1.41060905\b7=1.38321665\b8=1.3852128\b9=1.08788741\b10=1.08422877\b11=1.08690113\b12=1.08458971\b13=1.18743957\|a3=63.83034033\|a4=55.57019634\|a5=118.58690262\|a6=121.96354528\|a7=118.54093828\|a8=123.49098366\|a9=115.40642257\|a10=118.90845028\|a11=119.93401701\|a12=120.63647679\|d1=28.11822412\|Version=x86-Linux-G98RevA.6\|State=1-AG\|HF=-647.0616808\|RMSD=2.371e-09\|RMSF=1.087e-05\|Dipole=0.,0.,0.\|PG=C02H [SGH(C10H10N2O2)]\ \@

2-Pyridon Dimer (1a-1b)

1\1\GINC-TRURL\POpt\RB3LYP\6-31G(d)\C10H10N2O2\HARRY\10-Jul-2000\1\#\#BECKE3LYP/6-31G(D) OPT=Z-MATRIX IOP(1/7=100) SCF=DIRECT\dllyp3sym\0,1\C,1,B1,C,1,B2,B2,1,A1\C,1,B3,2,A2,3,D1,0\C,3,B4,2,A3,1,D2,0\N,4,B5,1,A4,2,D3,0\O,5,B6,3,A5,2,D4,0\O,7,B7,5,A6,3,D5,0\N,8,B8,7,A7,5,D6,0\C,9,B9,8,A8,7,D7,0\C,9,B10,8,A9,7,D8,0\C,10,B11,9,A10,8,D9,0\C,11,B12,9,A11,8,D10,0\C,12,B13,10,A12,9,D11,0\H,1,B14,2,A13,3,D12,0\H,2,B15,1,A14,4,D13,0\H,3,B16,2,A15,1,D14,0\H,4,B17,1,A16,2,D15,0\H,11,B18,9,A17,8,D16,0\H,12,B19,10,A18,9,D17,0\H,14,B20,12,A19,10,D18,0\H,13,B21,11,A20,9,D19,0\H,6,B22,4,A21,1,D20,0\H,8,B23,7,A22,5,D21,0\|B1=1.422139\|B2=1.369461\|B3=1.367448\|B4=1.442787\|B5=1.359605\|B6=1.246622\|B7=2.667141\|B8=2.316734\|B9=1.343463\|B10=1.347197\|B11=1.412806\|B12=1.384795\|B13=1.381883\|B14=1.083221\|B15=1.087362\|B16=1.084031\|B17=1.085131\|B18=1.088819\|B19=1.084245\|B20=1.086897\|B21=1.084713\|B22=1.039957\|B23=1.003981\|A1=121.157736\|A2=117.777165\|A3=121.059492\|A4=120.98939\|A5=124.922237\|A6=129.004591\|A7=89.034926\|A8=29.657263\|A9=147.776294\|A10=121.988534\|A11=123.981504\|A12=118.774794\|A13=121.652049\|A14=119.257353\|A15=122.304274\|A16=123.303838\|A17=115.540673\|A18=118.69655\|A19=120.021992\|A20=120.681084\|A21=120.567837\|A22=6.225487\|D1=0.\|D2=0.\|D3=0.\|D4=180.\|D5=-180.\|D6=0.\|D7=-180.\|D8=-180.\|D9=-180.\|D10=0.\|D11=0.\|D12=180.\|D13=180.\|D14=180.\|D15=180.\|D16=-180.\|D17=180.\|D18=-180.\|D19=180.\|D20=180.\|D21=0.\|Version=x86-Linux-G98RevA.6\|State=1-A'\|HF=-647.0636461\|RMSD=5.217e-09\|RMSF=1.737e-05\|Dipole=-0.9751719,0.,-1.4606401\|PG=CS [SG(C10H10N2O2)]\ \@

6-Methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (6a)

1\1\GINC-TERMINUS\FOpt\RB3LYP\6-31G(d)\C7H6N2O1\HARRY\13-Jul-2000\0\#\#BECKE3LYP/6-31G(D) IOP(1/7=100) OPT\klyp1\0,1\C,-0.7909657617,-0.0202861935,-0.7305658261\C,-0.7828678021,0.0589605898,0.7313123738\N,0.525601236,0.0559827096,1.2676779103\C,1.6996432857,-0.0105746499,0.5741754884\C,1.648576716,-0.0838532745,-0.7966608058\C,0.3890078366,-0.0879206327,-1.4410685369\C,2.9672776905,0.001980118,1.3779036497\O,-1.7493914997,0.1231869546,1.4746917572\C,-2.0544698996,-0.0252670367,-1.3939298177\N,-3.0684826487,-0.0313188861,-1.9646193511\H,0.3460466163,-0.1457822781,-2.5249494712\H,2.5653651418,-0.1375840053,-1.3705192539\H,0.5393472347,0.1107535522,2.2811637463\H,3.8391487965,-0.0551085861,0.7229284668\H,3.0023552409,-0.8479613143,2.0708029242\H,3.0458264637,0.9193067072,1.974630464\|Version=x86-Linux-G98RevA.7\|HF=-455.0821732\|RMSD=9.749e-09\|RMSF=1.169e-05\|Dipole=3.3455103,-0.0470981,0.6473558\|PG=C01 [X(C7H6N2O1)]\ \@

6-Methyl-2-hydroxy-pyridin-3-carbonitril (6b)

```
1\1\GINC-TERMINUS\FOpt\RB3LYP\6-31G(d)\C7H6N2O1\HARRY\13-Jul-2000\0\#\#
BECKE3LYP/6-31G(D) IOP(1/7=100) OPT\klyp2\0,1\N,-1.3951413035,0.0462
568939,-0.2521588215\C,-1.406358033,-0.0125471697,1.0927650705\C,-0.23
22341296,0.0448805541,-0.8883598325\O,-0.2504458781,0.1043626934,-2.23
16457531\C,-2.7620520169,-0.0071498336,1.7467901795\C,0.9962867017,-0.
0763022219,1.1647346396\C,-0.2228612166,-0.0750649564,1.8363235153\C,1
.0198384764,-0.0154954613,-0.2326710859\H,1.9337159799,-0.1238905129,1
.70986442\H,-0.2573937865,-0.1217823624,2.9193426803\C,2.2457848076,-0
.0142633957,-0.9639653547\H,-1.1901114551,0.1393706349,-2.4890669771\N
,3.2581366293,-0.0145234101,-1.537447773\H,-2.6855177579,-0.0566816486
,2.8362390816\H,-3.356304853,-0.8588250419,1.3967359536\H,-3.312215921
2,0.9004279035,1.4735942364\Version=x86-Linux-G98RevA.7\HF=-455.07854
24\RMSD=2.411e-09\RMSF=2.603e-06\Dipole=-1.6580129,-0.0154819,1.302177
4\PG=C01 [X(C7H6N2O1)]\@
```

6-Methyl-2-hydroxy-pyridin-3-carbonitril (6c)

```
1\1\GINC-TERMINUS\FOpt\RB3LYP\6-31G(d)\C7H6N2O1\HARRY\14-Jul-2000\0\#\#
BECKE3LYP/6-31G(D) IOP(1/7=100) OPT\klyp3\0,1\N,-1.3995577996,0.0549
64302,-0.244404336\C,-1.4122703378,-0.0098970332,1.0965506222\C,-0.236
2752483,0.0499158412,-0.8763478635\O,-0.3134659818,0.1176669092,-2.219
697727\C,-2.7719918199,0.0004519622,1.7432082331\C,0.9870790175,-0.088
7861622,1.2000903005\C,-0.2356004293,-0.0831471274,1.8574298899\C,1.01
05357388,-0.0214544887,-0.1981610541\H,1.9216327105,-0.1442874344,1.74
95283209\H,-0.2835015683,-0.1343527653,2.9397098018\C,2.2185463668,-0.
0217940767,-0.9549327719\H,0.5817155326,0.1087613752,-2.6027866624\N,3
.1586819513,-0.0171711804,-1.6438527849\H,-2.7049171876,-0.0545806785,
2.8331349214\H,-3.3676056325,-0.8452057521,1.3816853981\H,-3.313604788
3,0.9120446393,1.4670857446\Version=x86-Linux-G98RevA.7\HF=-455.07376
28\RMSD=9.352e-09\RMSF=3.586e-06\Dipole=-0.5096222,-0.0501866,1.352858
9\PG=C01 [X(C7H6N2O1)]\@
```

6-Methyl-2-hydroxy-pyridin-3-carbonitril (6a-6a)

```
1\1\GINC-TERMINUS\Freq\RB3LYP\6-31G(d)\C14H12N4O2\HARRY\05-Oct-2004\0\#
\#BECKE3LYP/6-31G(D) FREQ=NORAMAN GUESS=READ GEOM=CHECK\glyp1\0,1\C,
-0.0240004483,2.0368356975,-0.0000128158\C,0.0240004483,-2.0368356975,
-0.0000128158\O,-1.196241534,1.4245820617,-0.0000376961\O,1.196241534,
-1.4245820617,-0.0000376961\N,1.1026110508,1.3146678031,-0.0000329254\
N,-1.1026110508,-1.3146678031,-0.0000329254\C,2.3051715738,1.93063748,
0.0000168692\C,-2.3051715738,-1.93063748,0.0000168692\C,0.,3.457366359
2,0.0000024168\C,0.,-3.4573663592,0.000024168\C,1.2456294527,4.086277
3781,0.0000708645\C,-1.2456294527,-4.0862773781,0.0000708645\C,2.41042
36977,3.3211737917,0.0000783222\C,-2.4104236977,-3.3211737917,0.000078
3222\H,3.3856038602,3.7948581238,0.0001222109\H,-3.3856038602,-3.79485
81238,0.0001222109\C,-1.2168483546,4.2041407424,-0.0000427819\C,1.2168
483546,-4.2041407424,-0.0000427819\H,1.2929105822,5.1707770649,0.00008
53971\H,-1.2929105822,-5.1707770649,0.0000853971\C,3.5137372567,1.0336
98724,0.0000193491\C,-3.5137372567,-1.033698724,0.0000193491\N,-2.1938
614182,4.8357886279,-0.0000766352\N,2.1938614182,-4.8357886279,-0.0000
766352\H,3.5093373026,0.3801783833,-0.8797984294\H,-3.5093373026,-0.38
01783833,-0.8797984294\H,3.5096481787,0.3806110102,0.8801673727\H,-3.5
096481787,-0.3806110102,0.8801673727\H,4.4400077719,1.6133446874,-0.00
02625318\H,-4.4400077719,-1.6133446874,-0.0002625318\H,1.0871412427,-0
.4191151527,-0.0000388706\H,-1.0871412427,0.4191151527,-0.0000388706\
Version=x86-Linux-G98RevA.7\State=1-A\HF=-910.1877297\RMSD=4.095e-09\R
MSF=1.801e-05\Dipole=0.,0.,0.0001962\PG=C02 [X(C14H12N4O2)]\@
```

6-Methy-3-cyano-2-pyridon Dimer (**6b-6b**)

```
1\1\GINC-XINYE\Freq\RB3LYP\6-31G(d)\C14H12N4O2\HARRY\19-Feb-1997\0\#B
ECKE3LYP/6-31G(D) FREQ=NORAMAN GUESS=READ GEOM=CHECK\glyp2\0,1\C,-0.
0633741912,2.0473483378,-0.0000857274\C,0.0633741912,-2.0473483378,-0.
0000857274\O,-1.1115536397,1.3793526857,-0.0001113955\O,1.1115536397,-
1.3793526857,-0.0001113955\N,1.178148082,1.4187965266,-0.0000254002\N,
-1.178148082,-1.4187965266,-0.0000254002\C,2.3892277677,2.0398828972,0
.0000542925\C,-2.3892277677,-2.0398828972,0.0000542925\C,0.,3.49764239
7,-0.0000072202\C,0.,-3.497642397,-0.0000072202\C,1.2255534493,4.14111
76334,0.0000711709\C,-1.2255534493,-4.1411176334,0.0000711709\C,2.4338
037305,3.4181350746,0.0000962432\C,-2.4338037305,-3.4181350746,0.00009
62432\H,3.3884162769,3.9296865829,0.0001576416\H,-3.3884162769,-3.9296
865829,0.0001576416\C,-1.2260746953,4.2278375961,-0.0000457321\C,1.226
0746953,-4.2278375961,-0.0000457321\H,1.2485056523,5.2270559475,0.0000
978583\H,-1.2485056523,-5.2270559475,0.0000978583\C,3.5969602324,1.148
6752006,0.0000940046\C,-3.5969602324,-1.1486752006,0.0000940046\N,-2.2
125685595,4.8450292329,-0.0000730982\N,2.2125685595,-4.8450292329,-0.0
000730982\H,3.598258385,0.495204816,-0.8798450872\H,-3.598258385,-0.49
5204816,-0.8798450872\H,3.5981635435,0.49518905,0.8800163913\H,-3.5981
635435,-0.49518905,0.8800163913\H,4.5144511469,1.7407331084,0.00014631
21\H,-4.5144511469,-1.7407331084,0.0001463121\H,1.1476380965,0.3792826
456,-0.0000546524\H,-1.1476380965,-0.3792826456,-0.0000546524\Version
=x86-Linux-G98RevA.7\State=1-A\HF=-910.2029013\RMSD=2.025e-09\RMSF=8.5
22e-06\Dipole=0.,0.,0.0002229\PG=C02 [X(C14H12N4O2)]\@
```

6-Methy-3-cyano-2-pyridon Dimer (**6a-6b**)

```
1\1\GINC-TERMINUS\FOpt\RB3LYP\6-31G(d)\C14H12N4O2\HARRY\18-Jul-2000\0\
#BECKE3LYP/6-31G(D) IOP(1/7=100) OPT\glyp3sym\0,1\C,0.6769539125,0.
0003212737,-2.0704563173\C,0.7270881959,0.0000652761,2.0095265473\O,1.
8150147615,0.0004296358,-1.4024447407\O,1.7166484963,0.000422591,1.261
2936778\N,-0.5001644177,0.0001747612,-1.4316624895\N,-0.561437549,-0.0
002060452,1.4933591558\C,-1.6325182906,0.0000865363,-2.1577634826\C,-1
.6976160109,-0.0006183571,2.2379399647\C,0.738321731,0.0003716135,-3.4
931985055\C,0.7790004864,-0.0001234238,3.4636774814\C,-0.4545377703,0.
0002721761,-4.2123704158\C,-0.3822293131,-0.0005391086,4.2110955642\C,
-1.688625003,0.0001282971,-3.5477239807\C,-1.6681033268,-0.0008018057,
3.6107493783\H,-2.5570435154,-0.0000267944,-1.5817367163\H,-2.62557195
87,-0.0007893501,1.6746990085\C,1.9994801346,0.0005243519,-4.165616978
\C,2.0597794386,0.0001280572,4.0959037747\H,-0.4135631385,0.0003100784
,-5.298187033\H,-0.3029313799,-0.0006696136,5.2953233522\C,-2.99966880
92,0.0000291044,-4.2937765321\C,-2.9267754001,-0.0012552274,4.44126367
09\N,3.005660368,0.0006480549,-4.749094929\N,3.085088374,0.0003230937,
4.6451620769\H,-3.096106414,0.8829398051,-4.9369220621\H,-2.9788238319
,-0.8843547756,5.0893399166\H,-3.8477504259,-0.0001743869,-3.601708831
6\H,-3.819408742,-0.0014032587,3.8081223637\H,-3.0958531637,-0.8827544
021,-4.9371336791\H,-2.9792946722,0.8816324653,5.0895905931\H,1.686962
6613,0.0004306737,-0.4065227473\H,-0.6112487573,-0.0000698898,0.454496
6233\Version=x86-Linux-G98RevA.7\HF=-910.1800688\RMSD=4.473e-09\RMSF=
4.609e-06\Dipole=-4.9180807,-0.0009832,0.3571465\PG=C01 [X(C14H12N4O2)
]\@
```

2,5,6,7-Tetrahydro-2-oxo-pyridin-1-*H*-3-carbonitril (**39a**)

```
1\1\GINC-KATHY\FOpt\RB3LYP\6-31G(d)\C9H8N2O1\ROOT\14-Jul-2000\0\#BECK
E3LYP/6-31G(D) IOP(1/7=100) OPT\jlyp1\0,1\N,-0.0932973536,1.46120477
79,0.0165508634\C,-1.1369332111,0.5967779045,0.0538488398\C,1.27123596
63,1.0830531125,-0.0288057317\O,2.143456945,1.937003841,-0.0714454912\
```

C,-2.5916675372,0.9707842586,0.1372743135\C,0.3890682888,-1.2475923172
,0.0267938265\C,-0.9359207813,-0.7615703829,0.059415506\C,1.4596925527
, -0.372881402, -0.0202202493\H,0.5836237746, -2.3170495542,0.0341623025\
C,2.7996169601,-0.8620330934,-0.0644068578\N,3.8789804959,-1.295850247
3,-0.0989003946\H,-2.8693111987,1.7741098517,-0.5554632909\H,-2.830861
3017,1.3257058684,1.1504367698\C,-2.2589417486,-1.489927523,0.15139536
69\C,-3.2924191914,-0.3775109765,-0.1850697716\H,-2.4187949445,-1.8888
03314,1.1632509773\H,-2.3332823649,-2.3393344165,-0.5369019309\H,-3.52
60902153,-0.4111594241,-1.2544592819\H,-4.2325427334,-0.4964328948,0.3
60084731\H,-0.2425663615,2.4648539569,0.0055489167\\Version=DEC-AXP-OS
F/1-G98RevA.7\HF=-532.5005633\RMSD=8.872e-09\RMSF=7.282e-06\Dipole=-3.
548144,0.0626309,0.1296371\PG=C01 [X(C9H8N2O1)]\\@

5,6,7-Tetrahydro-2-hydroxypyridin-1-3-carbonitril (39b)

1\1\GINC-SARAH\FOpt\RB3LYP\6-31G(d)\C9H8N2O1\HARRY\13-Jul-2000\0\\#BEC
KE3LYP/6-31G(D) IOP(1/7=100) OPT\\jlyp2\\0,1\N,-0.7621628552,-0.873004
4701,0.9462781696\C,-0.7475123333,0.462302503,0.9213495868\C,0.0008246
923,-1.5024217218,0.0554110369\O,-0.0080016088,-2.8481354298,0.0622440
451\C,-1.5342644782,1.3428502599,1.8621591076\C,0.811754711,0.56781223
43,-0.8898153296\C,0.0154251377,1.2320074146,0.0329059376\C,0.81239815
08,-0.8373900001,-0.8944424796\H,1.4280866487,1.1005747963,-1.60828217
5\C,1.6035534433,-1.5726627297,-1.8281617708\H,-0.6182184333,-3.111355
6962,0.7752591982\N,2.257546208,-2.146675717,-2.6007443727\H,-1.044838
4559,1.3570147155,2.8468426237\H,-2.5534749937,0.9766163732,2.02107329
\C,-0.1858350427,2.7062538644,0.2999235418\C,-1.4718812453,2.729829324
5,1.1737511551\H,-0.289110309,3.3027008634,-0.6132231663\H,0.671990064
5,3.1173532081,0.8511963679\H,-1.4784138317,3.5582199083,1.8876137746\
H,-2.3464695022,2.8502336849,0.5243464334\\Version=x86-Linux-G98RevA.6
\HF=-532.4986454\RMSD=4.934e-09\RMSF=1.281e-05\Dipole=-1.7002667,-0.01
3675,1.4937681\PG=C01 [X(C9H8N2O1)]\\@

5,6,7-Tetrahydro-2-hydroxypyridin-1-3-carbonitril (39c)

1\1\GINC-SARAH\FOpt\RB3LYP\6-31G(d)\C9H8N2O1\HARRY\12-Jul-2000\0\\#BEC
KE3LYP/6-31G(D) IOP(1/7=100) OPT\\jlyp3\\0,1\N,-1.1951211697,0.0321750
895,-0.891836074\C,-1.1951217775,0.0322513371,0.4399460523\C,-0.008624
2716,0.0323668962,-1.4924693304\O,-0.0511163814,0.0260339366,-2.839698
6709\C,-2.4472154603,0.0446223436,1.2846785905\C,1.1880318377,0.042991
4854,0.6276901893\C,-0.0474998577,0.0394095772,1.2521168542\C,1.220871
0502,0.035196444,-0.7786974319\H,2.1207187808,0.0470691677,1.184642672
3\C,2.4420597921,0.0273807367,-1.514045697\N,3.3956414571,0.0218858767
, -2.1845898183\H,-3.2181466553,-0.6248380688,0.8910479812\H,-2.8759229
654,1.0572458597,1.2846344528\C,-0.4308316357,0.0636358142,2.713863180
9\C,-1.928096432,-0.3551737613,2.6882454914\H,-0.3137982157,1.07706629
23,3.1239036045\H,0.1805610863,-0.6006580181,3.3345115739\H,-2.0000693
966,-1.4426382639,2.8044716405\H,-2.5036694132,0.0990476747,3.49956215
42\H,0.854176347,0.0249218613,-3.1981708628\\Version=x86-Linux-G98RevA
.6\HF=-532.4941844\RMSD=9.116e-09\RMSF=5.575e-06\Dipole=-0.564628,0.01
51136,1.5808374\PG=C01 [X(C9H8N2O1)]\\@

2,5,6,7-Tetrahydro-2-oxo-pyridin-1-H-3-carbonitril Dimer (39a-39a)

1\1\GINC-GOLEM\POpt\RB3LYP\6-31G(d)\C18H16N4O2\HARRY\05-Aug-2000\1\\#B
ECKE3LYP/6-31G(D) IOP(1/7=100) OPT=Z-MATRIX\\llyp1\\0,1\X\X,1,3.\C,1,b
2,2,90.\C,1,b2,2,90.,3,180.,0\O,3,b3,1,a3,2,90.,0\O,4,b3,1,a3,2,90.,0\
N,3,b4,1,a4,5,180.,0\N,4,b4,1,a4,6,180.,0\C,7,b5,3,a5,5,180.,0\C,8,b5,
4,a5,6,180.,0\C,3,b6,7,a6,9,0.,0\C,4,b6,8,a6,10,0.,0\C,11,b7,3,a7,5,18
0.,0\C,12,b7,4,a7,6,180.,0\C,9,b8,7,a8,3,0.,0\C,10,b8,8,a8,4,0.,0\H,13
,b9,11,a9,3,180.,0\H,14,b9,12,a9,4,180.,0\C,11,b10,13,a10,4,180.,0\C,1
2,b10,4,a10,8,180.,0\C,9,b11,7,a11,3,180.,0\C,10,b11,8,a11,4,180.,0\C,
15,b12,9,a12,7,180.,0\C,16,b12,10,a12,8,180.,0\C,21,b13,13,a13,11,d1,0

\C,22,b13,14,a13,12,d1,0\N,13,b14,11,a14,3,180.,0\N,14,b14,12,a14,4,180.,0\H,21,b15,13,a15,11,d2,0\H,22,b15,14,a15,12,d2,0\H,21,b16,13,a16,11,d3,0\H,22,b16,14,a16,12,d3,0\H,23,b17,15,a17,9,d4,0\H,24,b17,16,a18,10,d4,0\H,23,b18,15,a17,9,d5,0\H,24,b18,16,a18,10,d5,0\H,25,b19,21,a19,13,d6,0\H,26,b19,22,a19,14,d6,0\H,25,b20,21,a20,13,d7,0\H,26,b20,22,a20,14,d7,0\H,1,b21,2,90.,5,d8,0\H,1,b21,2,90.,6,d8,0\\b2=2.04098669\b3=1.32362369\b4=1.34324784\b5=1.33947378\b6=1.42109813\b7=1.40225413\b8=1.39669363\b9=1.08634686\b10=1.42788957\b11=1.50924413\b12=1.51179972\b13=1.55038805\b14=3.50637083\b15=1.09474173\b16=1.09957062\b17=1.09595138\b18=1.0987772\b19=1.09328772\b20=1.09568833\b21=1.18340365\ a3=63.78815165\ a4=55.80441815\ a5=118.18259845\ a6=121.74330352\ a7=118.86656345\ a8=124.28961246\ a9=119.17192326\ a10=120.56664622\ a11=124.40739944\ a12=110.5686138\ a13=80.31055848\ a14=39.8778428\ a15=128.74909376\ a16=113.10956926\ a17=111.87310486\ a18=111.87309957\ a19=112.63124146\ a20=109.19559473\ d1=164.46418139\ d2=51.84994902\ d3=-86.03667103\ d4=136.61201214\ d5=-103.67174901\ d6=141.74968859\ d7=-99.03378195\ d8=28.42468854\\Version=IBM-RS6000-G98RevA.6\HF=-1065.0277815\RMSD=7.631e-09\RMSF=6.343e-04\Dipole=0.0000002,0.0000002,0.0107017\PG=C01 [X(C18H16N4O2)]\\@

2,5,6,7-Tetrahydro-2-oxo-pyridin-1-H-3-carbonitril Dimer (39b-39b)

1\1\GINC-KATHY\POpt\RB3LYP\6-31G(d)\C18H16N4O2\ROOT\04-Aug-2000\1\\#BECKE3LYP/6-31G(D) IOP(1/7=100) OPT=Z-MATRIX\\llyp2\\0,1\X\X,1,3.\C,1,b2,2,90.\C,1,b2,2,90.,3,180.,0\O,3,b3,1,a3,2,90.,0\O,4,b3,1,a3,2,90.,0\N,3,b4,1,a4,5,180.,0\N,4,b4,1,a4,6,180.,0\C,7,b5,3,a5,5,180.,0\C,8,b5,4,a5,6,180.,0\C,3,b6,7,a6,9,0.,0\C,4,b6,8,a6,10,0.,0\C,11,b7,3,a7,5,180.,0\C,12,b7,4,a7,6,180.,0\C,9,b8,7,a8,3,0.,0\C,10,b8,8,a8,4,0.,0\H,13,b9,11,a9,3,180.,0\H,14,b9,12,a9,4,180.,0\C,11,b10,13,a10,4,180.,0\C,12,b10,4,a10,8,180.,0\C,9,b11,7,a11,3,180.,0\C,10,b11,8,a11,4,180.,0\C,15,b12,9,a12,7,180.,0\C,16,b12,10,a12,8,180.,0\C,21,b13,13,a13,11,d1,0\C,22,b13,14,a13,12,d1,0\N,13,b14,11,a14,3,180.,0\N,14,b14,12,a14,4,180.,0\H,21,b15,13,a15,11,d2,0\H,22,b15,14,a15,12,d2,0\H,21,b16,13,a16,11,d3,0\H,22,b16,14,a16,12,d3,0\H,23,b17,15,a17,9,d4,0\H,24,b17,16,a18,10,d4,0\H,23,b18,15,a17,9,d5,0\H,24,b18,16,a18,10,d5,0\H,25,b19,21,a19,13,d6,0\H,26,b19,22,a19,14,d6,0\H,25,b20,21,a20,13,d7,0\H,26,b20,22,a20,14,d7,0\H,1,b21,2,90.,5,d8,0\H,1,b21,2,90.,6,d8,0\\b2=2.04543973\b3=1.24371236\b4=1.39504241\b5=1.35021535\b6=1.45306628\b7=1.39081789\b8=1.37887054\b9=1.08687029\b10=1.42709975\b11=1.50376997\b12=1.51313736\b13=1.55306892\b14=3.47642121\b15=1.09506482\b16=1.09931377\b17=1.09603446\b18=1.09883052\b19=1.0932008\b20=1.09527502\b21=1.2107611\ a3=59.70225798\ a4=60.95393269\ a5=123.80126936\ a6=114.53604118\ a7=121.32139082\ a8=121.87866676\ a9=118.86734938\ a10=119.3392597\ a11=125.39173673\ a12=110.2876352\ a13=80.53671428\ a14=40.90873421\ a15=127.88469462\ a16=113.64074959\ a17=111.99756153\ a18=111.99755197\ a19=112.3010994\ a20=109.07424371\ d1=165.38057674\ d2=52.70035441\ d3=-84.68034084\ d4=135.38698988\ d5=-104.76290747\ d6=140.85187738\ d7=-100.19890796\ d8=68.58676763\\Version=DEC-AXP-OSF/1-G98RevA.7\HF=-1065.0390602\RMSD=5.663e-09\RMSF=9.767e-04\Dipole=0.,0.,0.0231073\PG=C01 [X(C18H16N4O2)]\\@

2,5,6,7-Tetrahydro-2-oxo-pyridin-1-H-3-carbonitril Dimer (39a-39b)

1\1\GINC-ERIC\SP\RB3LYP\6-31G(d)\C18H16N4O2\HARRY\11-Oct-2004\0\\#P BECKE3LYP/6-31G(D) SCF=(DIRECT,TIGHT) INT=FINEGRID GEOM=CHECK GUESS=READ\\llyp3\\0,1\C,3.7095302127,-0.9324934641,-0.2961533107\C,4.2644602318,0.3275089367,-0.0072567128\C,3.4395007135,1.4062902024,0.2690951546\C,2.3391037224,-1.0642900355,-0.2930905483\C,1.989800486,1.2722898138,0.2509222096\N,1.5241570968,-0.0152272701,-0.0272861739\O,1.1939356245,2.1993471392,0.4625387123\O,-1.3601176626,2.3084289051,-0.2390684248\N,-1.4897045377,0.0269346171,0.1325540986\C,-2.079857158,1.2061684233,-0.1342924143\C,-2.2865943313,-1.0430333899,0.2681881664\C,-3.4885743701,1.3215420488,-0.3171017589\C,-3.6749107701,-1.0297957451,0.1208179641\C,-4.2860902258,0.1792424524,-0.1916887557\H,5.3416564019,0.47116218

95,0.0036872241\H,-5.3606010576,0.2621652046,-0.3281465104\C,-1.796169
5421,-2.4389668604,0.5802063172\C,-4.2507566385,-2.4133488828,0.316277
8685\C,-3.0895104015,-3.1748313676,1.0121226962\C,4.3673242938,-2.2414
01534,-0.6726923919\C,1.8953608188,-2.455831668,-0.6564839223\C,3.2111
466786,-3.2685588199,-0.5181807832\C,3.9887207491,2.6891060591,0.57005
89807\C,-4.0743792264,2.5903238773,-0.6123179468\N,4.4756308785,3.7174
845043,0.8129323758\N,-4.5921346582,3.6030337922,-0.8573148262\H,3.252
8530025,-3.7134637836,0.4817435325\H,3.2729674707,-4.0845682872,-1.242
9811252\H,5.2263306166,-2.490164835,-0.0397824514\H,4.7357915036,-2.20
91591513,-1.7077179857\H,1.0921680046,-2.8312832642,-0.0142530579\H,1.
5120841688,-2.4670813432,-1.6872244263\H,-1.363394729,-2.8923719574,-0
.3239756577\H,-1.0182295713,-2.4469531127,1.3516848299\H,-3.0737569634
, -4.2397034584,0.7635298819\H,-3.2036751395,-3.0923897649,2.0987760388
\H,-4.4982158434,-2.8714066639,-0.6522178458\H,0.4928955853,-0.1169771
395,0.0049206389\H,-0.4038226373,2.1749717664,0.0350284764\H,-5.169867
4204,-2.4200845384,0.9123829444\\Version=DEC-AXP-Linux-G98RevA.11.3\HF
=-1065.0255697\RMSE=4.475e-09\Dipole=0.4939947,-5.3540611,-0.2589236\PG
=C01 [X(C18H16N4O2)]\\@

10.7 Berechneten Energien für 2-Pyridone 1, 6 und 39 und der zugehörigen Dimere

Tabelle 10.2: Energien in au und Nullpunktsenergien in kJ/mol.

Theoretische Methode	1a	1b	1c
AM1	-0.0181991	-0.0189388	-0.01151182
HF/6-31G(d)	-321.5672516	-321.5671056	-321.5574655
ZPE HF/6-31G(d)	63.47	63.20	62.93
B3LYP/6-31G(d)	-323.5179124	-323.5158862	-323.5068510
ZPE B3LYP/6-31G(d)	58.91	58.78	58.53
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-323.5417431	-323.5411077	-323.5326047
B3LYP/aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-323.5659768	-323.5655091	-323.5575618
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	-323.6410543	-323.6400683	-323.6318677

Tabelle 10.3: Energien in au und Nullpunktsenergien in kJ/mol.

Theoretische Methode	1a-1a	1b-1b	1a-1b
AM1	-0.05327033	-0.04170927	-0.04492365
HF/6-31G(d)	-643.1638186	-643.1549302	-643.1555996
ZPE HF/6-31G(d)	128.43	127.79	127.95
B3LYP/6-31G(d)	-647.0703045	-647.0616807	-647.063461
ZPE B3LYP/6-31G(d)	119.11	118.39	118.71
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-647.1199722	-647.1138101	-647.1048708
B3LYP/aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-647.1642315	-647.1568634	-647.1487152
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	-647.3137242	-647.3060684	-647.3027934

Tabelle 10.4: Counterpoise Correction der Dimere **1a-1a**, **1b-1b** und **1a-1b** auf B3LYP/6-31G(d).

	E [au]	E [au] nullpunkts- korregiert
Energie von 1a mit Basissatz von 1a-1a	-323.5209568	-323.427062
Energie von 1b mit Basissatz von 1b-1b	-323.5188238	-323.425143
Energie von 1a mit Basissatz von 1a-1b	-323.5208829	-323.426988
Energie von 1b mit Basissatz von 1a-1b	-323.5173465	-323.423665

Tabelle 10.5: Energien in au und Nullpunktsenergien in kJ/mol.

Theoretische Methode	6a	6b	6c
AM1	0.022896739	0.02403717	0.029859194
HF/6-31G(d)	-452.3432907	-452.3418515	-452.3358215
ZPE HF/6-31G(d)	81.26	80.82	80.65
B3LYP/6-31G(d)	-455.0821731	-455.0785423	-455.0737628
ZPE B3LYP/6-31G(d)	75.45	75.14	74.98
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-455.1123316	-455.1105965	-455.1061474
B3LYP/aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-455.1424194	-455.1414261	-455.1373500
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	-455.2479131	-455.2462308	-455.2420645

Tabelle 10.6: Energien in au und Nullpunktsenergien in kJ/mol.

Theoretische Methode	39a	39b	39c
AM1	0.0185754	0.0173260	0.0229374
HF/6-31G(d)	-529.2463893	-529.2467552	-529.2410649
ZPE HF/6-31G(d)	105.88	105.46	105.32
B3LYP/6-31G(d)	-532.5005633	-532.4986454	-532.4941844
ZPE B3LYP/6-31G(d)	98.41	98.14	98.02
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-532.5332839	-532.5333262	-532.5291789
B3LYP/aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-532.5681933	-532.5681933	-532.5643941
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	-532.6885233	-532.6886372	-532.6847541

Tabelle 10.7: Energien in au und Nullpunktsenergien in kJ/mol.

Theoretische Methode	6a-6a	6b-6b	6a-6b
AM1	0.02695326	0.04346346	0.03966041
HF/6-31G(d)	-904.7195794	-904.7047649	-904.7021660
ZPE HF/6-31G(d)	163.71	162.99	163.22
B3LYP/6-31G(d)	-910.2012443	-910.1876942	-910.1838006
ZPE B3LYP/6-31G(d)	151.79	150.86	151.69
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-910.2620541	-910.2530831	-910.2466299
B3LYP/aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-910.3186789	-910.3084439	-910.3026500
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	-910.5284623	-910.5180544	-910.5125884

Tabelle 10.8: Energien in au und Nullpunktsenergien in kJ/mol.

Theoretische Methode	39a-39a	39b-39b	39a-39b
AM1	0.01865557	0.03051327	0.029178196
HF/6-31G(d)	-1058.523219	-1058.512434	-1058.511839
ZPE HF/6-31G(d)	212,67	211.89	212.41
B3LYP/6-31G(d)	-1065.039032	-1065.027969	-1065.025569
ZPE B3LYP/6-31G(d)	197.79	196.89	197.44
B3LYP/cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)	-1065.1044766	-1065.098208	-1065.093669
B3LYP/cc-pVTZ//B3LYP/6-31G(d)	-1065.410973	-1065.403157	-1065.398786

10.8 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert
Boc	<i>t</i> -Butyloxycarbonyl
d	Dublett
Et	Ethyl
iPr	<i>iso</i> -Propyl
LDA	Lithiumdiisopropylamid
m	Multiplett
Me	Methyl
MHz	Megahertz
Ph	Phenyl
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
ZPE	Zero Point Energy (Nullpunktsenergie)

11 Literaturverzeichnis

- [1] P. R. Rony, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6090-6096.
- [2] W. P. Jencks, "Catalysis in Chemistry and Enzymology", McGraw-Hill, New York **1969**.
- [3] A. C. Satterthwait, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7018-7031.
- [4] P. Haberfeld, J. J. Cinotta, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1334-1338.
- [5] S. Thea, G. Cevasco, G. Guanti, G. Petrillo, *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 607-608.
- [6] H. J. Koh, S. I. Kim, B. C. Lee, I. Lee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 1353-1357.
- [7] H. C. Beyerman, W. Maassen van den Brink, F. Weygand, A. Prox, W. König, L. Schmidhammer, E. Nintz, *Rec. Trav. Chim.* **1965**, 213-231.
- [8] H. C. Beyerman, W. Maassen van den Brink, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1965**, *80*, 1367-1379.
- [9] H. C. Beyerman, W. Maassen van den Brink, *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 266.
- [10] L. Wang, H. Zipse, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1501-1509.
- [11] H. Zipse, L. Wang, K. N. Houk, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1511-1522.
- [12] C. J. Hogan, R. D. Gandour, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2821-2826.
- [13] C. J. Hogan, R. D. Gandour, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 55-61.
- [14] L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199-9223.
- [15] L. Perreux, A. Loupy, M. Delmotte, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2185-2189.
- [16] C.-W. Su, J. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1854-1857.
- [17] T. Oie, G. H. Loew, S. K. Burt, J. S. Binkley, R. D. MacElroy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6169-6174.
- [18] S. Ilieva, B. Galabov, D. G. Musaev, K. Morokuma, H. F. Schaefer, III, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1496-1502.
- [19] W. Yang, D. G. Drueckhammer, *Org. Lett.* **2000**, *26*, 4133-4136.
- [20] S. Chalmet, W. Harb, M. F. Ruiz-López, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 11574-11581.
- [21] S. Antonczak, M. F. Ruiz-Lopez, J. L. Rivail, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3912-3921.
- [22] J. P. Krug, P. L. A. Popelier, R. F. W. Bader, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 7604-7616.
- [23] A-T. Talvik, A. Tuulmets, E. Vaino, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 747-750.
- [24] W. Spillane, G. Hogan, P. McGrath, *J. Phys. Org. Chem.* **1995**, *8*, 610-616.
- [25] E. A. Castro, M. Cubillos, J. G. Santos, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3501-3505.

- [26] E. A. Castro, M. Cubillos, J. G. Santos, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4395-4397.
- [27] H. K. Oh, S. Y. Woo, C. H. Shin, Y. S. Park, I. Lee, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5780-5784.
- [28] E. A. Castro, M. G. Ruiz, J. G. Santos, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4817-4820.
- [29] E. A. Castro, M. C. Saavedra, J. G. Santos, M. I. Umaña, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5401-5407.
- [30] D. A. Singleton, S. R. Merrigan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11035-11036.
- [31] D. Suárez, K. M. Merz, jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7687-7690.
- [32] C. G. Swain, J. F. Brown, jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *72*, 2538-2543.
- [33] S. Morpurgo, M. Bossa, *Chem. Phys. Phys. Chem.* **2003**, *5*, 1181-1189.
- [34] H. Adalsteinsson, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3440-3447.
- [35] M. Inouce, T. C. Bruice, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3559-3561.
- [36] A. B. Maude, A. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 179-183.
- [37] R. D. Gandour, D. A. Walker, A. Nayaka, G. R. Newkome, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3608-3608.
- [38] H. T. Openshaw, N. Whittaker, *J. Chem. Soc.* **1969**, 89-91.
- [39] E. M. Arnett, J.-L. M. Abboud, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3867-3869.
- [40] T. A. Gadosy, M. J. Boyd, O. S. Tee, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6879-6889.
- [41] T. A. Gadosy, M. J. Boyd, O. S. Tee, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4563-4567.
- [42] W-S. Lee, A. Ueno, *Chemistry Letters* **2000**, 258-259.
- [43] M. Bodanszky, K. Funk, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1296-1300.
- [44] M. Bodanszky, *Nature* **1955**, 658.
- [45] N. Nakamizo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 1078-1082.
- [46] N. Nakamizo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 1071-1077.
- [47] N. Nakamizo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 2006.
- [48] L. M. Litvinenko, Y. A. Sharainin, L. P. Drizhd, V. A. Savelova, *Zh. Obshch. Khim.* **1973**, *43*, 1824-1829.
- [49] L. M. Litvinenko, V. A. Savelova, A. V. Skripka, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.* **1974**, *216*, 1327-1330.
- [50] L. M. Litvinenko, V. A. Savelova, L. P. Drizhd, *Zh. Obshch. Khim.* **1973**, *43*, 1841-1847.
- [51] L. M. Litvinenko, V. A. Savelova, L. P. Drizhd, *Zh. Obshch. Khim.* **1973**, *43*, 1848-1852.

- [52] L. M. Litvinenko, L. P. Drizhd, V. A. Savelova, V. I. Enya, *Zh. Obshch. Khim.* **1973**, 43, 1853-1861.
- [53] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3629-3635.
- [54] T. Högberg, P. Ström, M. Ebner, S. Råmsby, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2033-2036.
- [55] C. Melander, D. A. Horne, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8344-8346.
- [56] C. Melander, D. A. Horne, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9295-9297.
- [57] A. H. Fray, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, 9, 2777-2781.
- [58] Doktorarbeit L. Wang, Berlin, **1998**.
- [59] T. C. Bruice, M. F. Mayahi, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3067-3071.
- [60] F. N. Menger, J. H. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3824-3829.
- [61] R. L. Betts, L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 1568-1562.
- [62] J. F. Bunnett G. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 665-674.
- [63] F. N. Menger, A. C. Vitale, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4931-4934.
- [64] J.-P. Lee, S.-D. Yoh, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **1996**, 17, 211-212.
- [65] J. F. Marlier, B. A. Haptonstall, A. J. Johnson, K. A. Sacksteder, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8838-8842.
- [66] C. B. Sawyer, J. F. Kirsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7375-7381.
- [67] Z. Bilkadi, R. de Lorimier, J. F. Kirsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4317-4322.
- [68] F. Persico, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 95-99.
- [69] A. Loppinet-Serani, F. Charbonnier, C. Rolando, I. Huc, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 937-942.
- [70] C. B. Fischer, H. Steininger, D. S. Stephenson, H. Zipse, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, im Druck.
- [71] A. Khan, A. A. Neverov, A. K. Yatsimirsky, R. S. Brown, *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 1005-1008.
- [72] S. S. Biechler, R. W. Taft, jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4927-4935.
- [73] G. J. Buist, C. A. Bunton, W. C. P. Hipperson, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 2128-2141.
- [74] R. A. Gagliano, R. C. Knowlton, L. D. Byers, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5247-5250.
- [75] W. J. Spillane, G. Hogan, P. McGrath, J. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 309-313.
- [76] W. J. Spillane, P. McGrath, C. Brack, B. O'Byrne, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6313-6316.
- [77] A. K. Colter, S. S. Wang, G. H. Megerle, P. S. Ossip, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3106-3113.

- [78] W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 675-681.
- [79] W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1743-1750.
- [80] J. F. Kirsch, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 837-846.
- [81] W. P. Jencks, M. Gilchrist, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 104-108.
- [82] W. P. Jencks, M. Gilchrist, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2622-2637.
- [83] J. Polster, H. Dithmar, *Chem. Phys.* **2002**, 283, 473-480.
- [84] Diplomarbeit, C. B. Fischer, München **1999**.
- [85] C. B. Fischer, K. Polborn, H. Steininger, H. Zipse, *Z. Naturforsch.* **2004**, 59b, 1121-1132.
- [86] J. B. Paine, III, *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, 24, 351-355.
- [87] D. Mijin, M. M. Mišć-Vuković, *Ind. J. Chem.* **1998**, 37B, 988-994.
- [88] S. Boatman, T. M. Harris, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3593-3597.
- [89] S. Boatman, T. M. Harris, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5198-5202.
- [90] T. M. Harris, S. Boatman, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3186-3191.
- [91] L. J. Binovi, H. G. Artl, jr., *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1656-1657.
- [92] G. F. Bryce, W. W. Roeske, F. R. N. Gurd, *J. Biol. Chem.* **1965**, 240, 3837-3846.
- [93] K. Stich, H. G. Leemann, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 1887-1895.
- [94] J. Pless, R. A. Boissonnas, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 1609-1625.
- [95] Diplomarbeit, M. Sailer, München **2000**.
- [96] T. Curtius, A. Goebel, *J. Prakt. Chem.* **1888**, 37, 163-180.
- [97] E. Fischer, E. Fourneau, *Chem. Ber.* **1901**, 34, 2868-2877.
- [98] E. Fischer, *Chem. Ber.* **1906**, 39, 2892-2932.
- [99] M. Frankel, E. Katchalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2264-2268.
- [100] W. Dickinson, P. G. Marshall, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1495-1498.
- [101] A. Radzicka, R. Wolfenden, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6105-6109.
- [102] M. Goodman, K. C. Stueben, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3980-3983.
- [103] M. Goodman, K. C. Stueben, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1279-1283.
- [104] M. Goodman, K. C. Stueben, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3409-3416.
- [105] M. W. Williams, G. T. Young, *J. Chem. Soc.* **1963**, 881-889.
- [106] M. Bodanszky, V. du Vigneaud, *Biochem. Prep.* **1962**, 9, 110-112.
- [107] B. M. Iselin, W. Rittel, P. Sieber, R. Schwyzer, *Helv. Chim. Acta* **1957**, 40, 373-387.
- [108] B. Botta, G. Delle Monache, P. Salvatore, F. Gasparrini, C. Villani, M. Botta, F. Corelli, A. Tafi, E. Gacs-Baitz, A. Santini, C. F. Carvalho, and D. Misiti, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 932-938.

- [109] L. A. Perez-Medina, R. P. Mariella, S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2574-2576.
- [110] R. P. Mariella, A. C. Cope, J. E. Krüger, D. J. Marshall, *Org. Synth. Col. Vol. 4*. **1963**, 210-212.
- [111] D. D. John, J. M. Domagala, J. S. Kaltenbronn, U. Krolls, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1295-1302.
- [112] F. W. A. M. Miesen, J. L. J. van Dongen, E. W. Meijer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, *113*, 307-317.
- [113] G. O. Heinz Becker, Organicum, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 20. Auflage.
- [114] Cambridge Crystallographic Data Center, CCDC 241170 – CCDC 241176.
- [115] B. R. Penfold, *Acta Crystallogr.* **1953**, *6*, 591-600.
- [116] U. Ohms, H. Guth, E. Hellner, H. Dannöhl, A. Schweig, *Z. Kristallogr.* **1984**, *169*, 185-200.
- [117] H. W. Yang, B. M. Craven, *Acta Crystallogr. Ser. B54*, **1998**, 912-920.
- [118] J Almlöf, Å. Kvik, I. Olovsson, *Acta Crystallogr. Ser. B27*, **1971**, 1201-1208.
- [119] V. B. Rybakov, A. A. Bush, E. B. Babaev, L. A. Aslanov, *Acta Crystallogr. E* **2004**, *6*, o160-o161.
- [120] M. Munakata, L. P. Wu, M. Yamamoto, T. Kuroda-Sowa, M. Maekawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3117-3124.
- [121] Z. Latajka, S. Scheiner, G. Chalasinski, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *196*, 384-389.
- [122] A. Müller, F. Talbot, S. Leutwyler, *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 3717-3725.
- [123] A. Müller, F. Talbot, S. Leutwyler, *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 5192-5202.
- [124] M. Meuwly, A. Müller, S. Leutwyler, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 2663-2672.
- [125] A. Müller, L. Losada, S. Leutwyler, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 157-165.
- [126] A. Müller, S. Leutwyler, *J. Phys. Chem.* **2004**, *108*, 6156-6164.
- [127] L. D. Hatherley, R. D. Brown, P. D. Godfrey, A. P. Pierlot, W. Caminati, D. Damiani, S. Melandri, L. B. Favero, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 46-51.
- [128] A. Held, D. W. Pratt, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 4869-4876.
- [129] A. Held, D. W. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8629-8630.
- [130] A. Held, D. W. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9718-9723.
- [131] W. Clegg, G. S. Nichol, *Acta Crystallogr. E* **2004**, o1433-o1436.
- [132] J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimon, N.-L. Chang, *Angew. Chemie* **1995**, *107*, 1689-1708.

- [133] K.-A. Engdahl, H. Bivehd, P. Ahlberg, W. H. Saunders, jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4767-4774.
- [134] M. Kuzuya, A. Noguchi, T. Okuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3454-3460.
- [135] M. Kusuya, A. Noguchi, T. Okuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3461-3465.
- [136] M. Kusuya, A. Noguchi, T. Okuda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 1423-1427.
- [137] L. Forlani, G. Cristoni, C. Boga, P. E. Todesco, E. Del Vecchio, S. Selva, M. Monari, *ARKIVOC* **2002**, *9*, 198-215.
- [138] U. Vögeli, W. von Philipsborn, *Org. Magn. Reson.* **1973**, *5*, 551-559.
- [139] H. Specker, H. Gawrosch, *Chem. Ber.* **1942**, *75*, 1338-1348.
- [140] D. G. Leis, B. C. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 79-81.
- [141] A. Albert, J. N. Phillips, *J. Chem. Soc.* **1956**, 1294-1304.
- [142] A. R. Katritzky, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, Academic Press, London, **1963**.
- [143] R. H. Cox, A. A. Bothner-By, *J. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 2465-2468.
- [144] D. W. Aksnes, H. Kryvi, *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 2255-2266.
- [145] D. H. Aue, L. D. Betowski, W. R. Davidson, M. T. Bowers, P. Beak, J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1361-1368.
- [146] J. Frank, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 1428-1431.
- [147] R. S. Brown, A. Tse, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1174-1176.
- [148] P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 186-192.
- [149] H. I. Abdulla, M. F. El-Bermani, *Spectrochim. Act. A* **2001**, *57*, 2659-2671.
- [150] M. Moreno, W. H. Miller, *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *171*, 475-479.
- [151] W. K. Chen, J. Xu, Y. F. Zhang, L. X. Zhou, J. Q. Li, *Acta Phys.-Chim. Sinica* **2002**, *18*, 802-807.
- [152] V. Barone, C. Adamo, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 15062-15068.
- [153] D. Moran, K. Sukcharoenphon, R. Puchta, H. F. Schaefer, III, P. v. R. Schleyer, Carl D. Hoff, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9061-9069.
- [154] M. J. Field, I. H. Hillier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 617-622.
- [155] Gaussian 98, Revision A.7, A.8 und A.11, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B.

- Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Cheng, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburg PA, **1998**.
- [156] N. Bodor, M. J. S. Dewar, A. J. Harget, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2929-2936.
- [157] W. Fabian, *Z. Naturforsch.* **1979**, *34b*, 266-270.
- [158] C. Krebs, H.-J. Hofman, H.-J. Köhler, C. Weiss, *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *69*, 537-539.
- [159] H. B. Schlegel, P. Grunt, E. M. Fluter *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5347-5451.
- [160] P. Cieplak, P. Bash, U. C. Singh, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6283-6289.
- [161] L. Adamowicz, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *161*, 73-78.
- [162] M. M. Karelson, A. R. Katritzky, M. Szafran, M. C. Zerner, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6030-6034.
- [163] R. J. Hall, N. A. Burton, I. H. Hillier, P. E. Young, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *220*, 129-132.
- [164] J. Gao, L. Shao, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 13772-13779.
- [165] J. Wang R. J. Boyd, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16141-16146.
- [166] S. Millefiori, A. Millefiori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2981-2984.
- [167] M. Piacenza, S. Grimme, *J. Comp. Chem.* **2004**, *25*, 83-98.
- [168] A. P. Rendell, M. F. Guest, R. A. Keandall, *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1429-1439.
- [169] O. G. Parchment, N. A. Burton, I. H. Hillier, M. A. Vincent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 861-864.
- [170] O. G. Parchment, N. A. Burton, I. H. Hillier, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *203*, 46-48.
- [171] M. Piacenza, S. Grimme, *J. Comp. Chem.* **2003**, *25*, 83-98.
- [172] V. Barone, C. Adamo, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *226*, 399-404.
- [173] A. Dkhissi, L. Houben, J. Smets, L. Adamovicz, G. Maes, *J. Mol. Struct.* **1999**, *484*, 215-227.
- [174] H. Sato, F. Hirata, S. Sakaki, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2097-2102.
- [175] C. Adamo, V. Barone, S. Loison, C. Minichino, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 697-702.
- [176] M. W. Wong, K. B. Wiberg, M. J. Frisch, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1645-1652.
- [177] J. S. Kwiatkowski, J. Leszczynski, *J. Mol. Struct.* **1996**, *376*, 325-342.

- [178] M. J. Wójcik, W. Tatara, M. Boczar, A. Apola, S. Ikeda, *J. Mol. Struct.* **2001**, 596, 207-214.
- [179] K. Engdahl, P. Ahlberg, *J. Chem. Res.* **1977**, 12, 340-341.
- [180] O. Bensaude, M. Chevrier, J. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7055-7066.
- [181] O. Bensaude, M. Dreyfus, G. Dodin, J. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4438-4446.
- [182] O. Bensaude, M. Chevrier, J. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 25, 2221-2224.
- [183] G. G. Hammes, A. C. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 956-961.
- [184] G. G. Hammes, P. J. Lillford, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7578-7585.
- [185] G. G. Hammes, H. O. Spivey, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1621-1625.
- [186] C. S. Tautermann, A. F. Voegelé, K. R. Liedl, *Chem. Phys.* **2003**, 292, 47-52.
- [187] P. Beak, J. B. Covington, S. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 8284-8286.
- [188] P. Beak, J. B. Covington, J. M. White, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1347-1353.
- [189] P. Beak, J. B. Covington, S. G. Smith, J. M. White, J. M. Zeigler, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1354-1362.
- [190] S. Castillo, J. Favrot, T. Bouissou, J. F. Brazier, M. T. Boisdon, A. Zwick, *Spectrochim. Act. A* **1994**, 50, 1121-1139.
- [191] M. T. Boisdon, S. Castillo, J. F. Brazier, J. Favrot, C. J. Marsden, *Spectrochim. Act. A* **1999**, 55, 1379-1388.
- [192] M. T. Boisdon, S. Castillo, J. F. Brazier, J. Favrot, C. J. Marsden, *Spectrochim. Act. A* **2003**, 59, 3363-3377.
- [193] N. Kulevsky, W. Reineke, *J. Phys. Chem.* **1968**, 72, 3339-3340.
- [194] M. H. Krackov, C. M. Lee, H. G. Mautner, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 892-896.
- [195] H. G. Mautner, S.-H. Chu, C. M. Lee, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3671-3673.
- [196] A. Albert, J. N. Phillips, *J. Chem. Soc.* **1956**, 1294-1304.
- [197] S. F. Mason, *J. Chem. Soc.* **1958**, 674-685.
- [198] Y. Ducharme, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5787-5789.
- [199] M. Gallant, M. T. P. Viet, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 721-723.
- [200] A. Fujimoto, K. Inuzuka, *Spectrochim. Acta A* **1985**, 41, 1471-1475.
- [201] K. Inuzuka, A. Fujimoto, T. Okuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 2537-2540.
- [202] M. Quaglia, K. Chenon, A. J. Hall, E. De Lorenzi, B. Sellergren, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2146-2154.
- [203] A. Dkhissi, R. Ramaekers, L. Houben, L. Adamovicz, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 331, 553-560.

- [204] M. J. Nowak, L. Lapinski, J. Fulara, A. Les, L. Adamowicz, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 1562-1569.
- [205] J. R. Roscioli, D. W. Pratt, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 13752-13754.
- [206] M. J. Nowak, L. Lapinski, H. Rostkowska, A. Les, L. Adamowicz, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 7406-7414.
- [207] P. Hobza, J. Šponer, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3247-3276.
- [208] M. J. Scanlan, I. H. Hiller, *Chem. Phys. Lett.* **1984**, *107*, 330-332.
- [209] D. R. Borst, J. R. Roscioli, D. W. Pratt, G. M. Florio, T. S. Zwier, A. Müller, S. Leutwyler, *Chem. Phys.* **2002**, *283*, 341-354.
- [210] W. J. Klopper, *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 6168-6179.
- [211] P.-T. Chou, C.-Y. Wei, F.-T. Hung, *J. Phys. Chem. B.* **1997**, *101*, 9119-9126.
- [212] A. Alberola, L. A. Calvo, A. G. Ortega, M. C. S. Ruíz, P. Yustos, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9493-9497.
- [213] W. Brügle, *Z. Elektrochem.* **1962**, *66*, 159-164.
- [214] P. W. v. Ostwalden, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3792-3795.
- [215] G. Miyajima, Y. Sasaki, M. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 429-436.
- [216] L.-F. Johnson, W. C. Jankowski, *Carbon-13 NMR Spectra*, J. Wiley & Son, New York, **1972**, 107-109.
- [217] K. Clausen, M. Thorsen, S.-O. Lawesson, A. F. Spatola, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 785-798.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Harald Steininger
Geburtsdatum/-ort:	19.08.1971 / Prien am Chiemsee
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulausbildung

Sept. 1977 - Juli 1981	Grundschule Reit im Winkl
Sept. 1981 - Juli 1982	Hauptschule Reit im Winkl
Sept. 1982 - Juli 1992	Landschulheim Marquartstein
08.Juli 1992	Abitur

Grundwehrdienst

Okt. 1992 – Sept. 1993	Gebirgsflugabwehrregiment 1 Traunstein
------------------------	--

Hochschulausbildung

Nov. 1993 - Mai 1996	Grundstudium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
09. Mai 1996	Vordiplom
Mai 1996 - Nov. 1998	Hautstudium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
12. Nov. 1998	Diplom Hauptprüfung
Jan. 1999 - Sept. 1999	Anfertigung der Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. H. Zipse am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians- Universität München
Nov. 1999 - Dez. 2004	Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. H. Zipse am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berufstätigkeit

Nov. 1999 - Okt. 2003	Teilzeitbeschäftigter Mitarbeiter der Ludwig-Maximilians-Universität München
-----------------------	--